

Institut Clínic de Ginecología, Obstetricia y Neonatología.
Hospital Clínic-Institut d'Investigacions Biomèdiques
August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Facultad de Medicina.
Universidad de Barcelona. Barcelona. España.

Correspondencia:

Dr. J. Balasch.
Institut Clínic de Ginecología, Obstetricia y Neonatología.
Hospital Clínic-Institut d'Investigacions Biomèdiques
August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Facultad de Medicina.
Universidad de Barcelona.
Casanova, 143. 08036 Barcelona. España.

Fecha de recepción: 25/9/02

Aceptado para su publicación: 27/10/02

Tratamiento de la endometriosis y medicina basada en la evidencia

Treatment of endometriosis and evidence-based medicine

J. Balasch. Tratamiento de la endometriosis y medicina basada en la evidencia.

RESUMEN

La endometriosis es una de las enfermedades más enigmáticas y controvertidas de la ginecología y, por ello, no existe un tratamiento idóneo para la misma, especialmente cuando hay que preservar la fertilidad de la mujer. Las terapéuticas aplicadas a la paciente con endometriosis van dirigidas a suprimir el dolor o a tratar la esterilidad asociada. Sin embargo, la aplicación de los diferentes tratamientos se ha basado con frecuencia en métodos empíricos o en estudios observacionales. El objetivo de este artículo es analizar la evidencia disponible en la bibliografía actual acerca del valor real del tratamiento, tanto médico como quirúrgico, en el manejo de la paciente con endometriosis.

PALABRAS CLAVE

Endometriosis. Esterilidad. Medicina basada en la evidencia. Tratamiento médico. Tratamiento quirúrgico.

SUMMARY

Endometriosis is one of the most enigmatic and controversial gynecological diseases and consequently an ideal treatment is lacking, especially when fertility must be preserved. The therapies given to women with endometriosis aim to eliminate pain or treat associated infertility. However, the application of the various treatments has frequently been based on empiricism or observational studies. The present article aims to analyze the evidence currently available in the literature on the real value of both surgical and medical treatment in the management of patients with endometriosis.

KEY WORDS

Endometriosis. Infertility. Evidence-based medicine. Medical treatment. Surgical treatment.

INTRODUCCIÓN

Aunque la mayoría de tratamientos ensayados en la endometriosis van dirigidos a los implantes en sí mismos, existe la posibilidad de aplicar terapéuticas encaminadas a paliar los principales síntomas de la enfermedad. Analizamos aquí, en función de la evidencia científica disponible en el momento actual, el tratamiento de la endometriosis en sí misma y el tratamiento del dolor y la esterilidad asociados, ya que no existe por el momento ninguna terapéutica capaz de lograr los cuatro objetivos terapéuticos básicos: suprimir los síntomas (dolor pélvico), restaurar la fertilidad, eliminar la endometriosis visible, y evitar la progresión de la enfermedad. Esto merece ser tenido en cuenta frente a la creencia de que el tratamiento con contraceptivos orales en una mujer joven que consulta por dolor, o asintomática, en la que se descubre la endometriosis incidentalmente, puede prevenir la evolución de la enfermedad y/o la aparición ulterior de sintomatología. Incluso hay estudios que indican que la endometriosis está quiescente durante la toma de contraceptivos orales o de inmediato tras el uso reciente de los mismos, pero el antecedente de uso de contraceptivos orales es un factor de riesgo para la endometriosis¹⁻⁴.

Por tanto, la evaluación de la eficacia de los tratamientos empleados en la terapéutica de la endometriosis se ha realizado esencialmente en función de la supresión del dolor o la recuperación de la fertilidad de la mujer. Sin embargo, la realización de estudios encaminados al logro de estos objetivos no resulta sencilla por diferentes motivos. En ensayos clínicos en los que se realiza la evaluación del dolor intervienen factores críticos, como el uso de una escala del dolor apropiadamente validada, la valoración a lo largo del período de seguimiento en momentos bien definidos con antelación, y la consideración de un potencial efecto placebo (ya sea en estudios farmacológicos o quirúrgicos).

Aun cuando el embarazo parece un acontecimiento totalmente objetivo, y en sí mismo lo es, hay diferentes aspectos que lo convierten en una variable problemática en relación con los tratamientos de la esterilidad asociada a la endometriosis. En primer lugar, porque la esterilidad es un problema multifactorial y existen, por tanto, múltiples potenciales factores de confusión. En segundo lugar, porque el embarazo, al igual que ocurre con el dolor, es un

acontecimiento dependiente del tiempo de seguimiento. Finalmente, porque la endometriosis no implica, en la mayoría de casos, una incapacidad absoluta para la concepción; por tanto, ello implica la necesidad de conocer la tasa de embarazos observada en un grupo no tratado de pacientes⁵.

No es de extrañar, por tanto, que los estudios bien diseñados, capaces de poner de manifiesto una evidencia clara y objetiva en relación con la eficacia de los diferentes tratamientos ensayados para la endometriosis, no abunden en la bibliografía.

Tratamiento de la endometriosis en sí misma

Históricamente, la endometriosis se ha considerado como un proceso endocrinológico, ya que su crecimiento y expansión pueden interferir mediante la manipulación hormonal, especialmente con la inducción de un hipoestronismo o un seudoembarazo. Pero la endometriosis no es en realidad una enfermedad endocrinológica en sentido estricto, y mucho menos único, ya que no puede inducirse ni mucho menos curarse mediante hormonas y su etiopatogenia es seguramente multifactorial. Es más, esta concepción errónea de la endometriosis como un proceso esencialmente dependiente de las hormonas puede haber contribuido a la falta de progreso en nuestros conocimientos sobre la fisiopatología y el tratamiento de la enfermedad, al no primarse las investigaciones en otros aspectos más esenciales del problema y ser las "nuevas terapéuticas" tan sólo la aplicación del último preparado hormonal introducido en la farmacopea⁶.

Así, la endometriosis ha sido tratada sucesivamente con estrógenos, metiltestosterona, estropogestágenos, gestágenos, danazol, gestrinona y análogos de la GnRH. En estos últimos años los análogos de la GnRH se han asociado a la estropogestagenoterapia (en pautas similares a las de la terapéutica hormonal sustitutiva) o a otros preparados (bisfosfonatos, tibolona) para prolongar la duración del estado hipoestrógenico, pero evitando al mismo tiempo los efectos secundarios propios de la castración médica. Otros tratamientos más recientes, como el tamoxifeno, los antiprogestágenos, los inhibidores de la aromatasa o los inmunomoduladores, han sido poco experimentados en la endometriosis. Lo único que pueden conseguir los tratamientos medicamentosos de la endo-

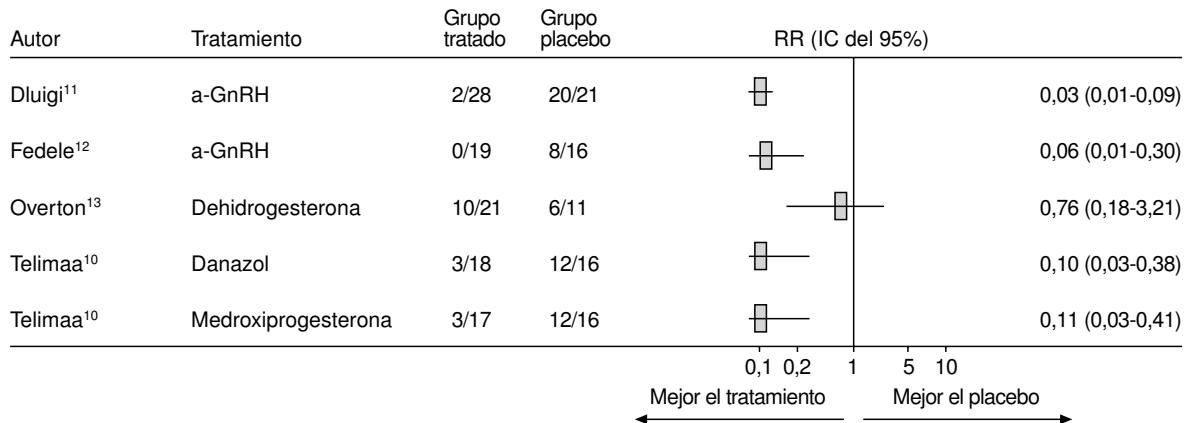


Figura 1. Representación gráfica de los resultados de los estudios aleatorizados, controlados y comparativos de diferentes tratamientos médicos con un placebo en pacientes con dolor asociado a la endometriosis. El objetivo final es el número de pacientes con dolor y/o la intensidad del mismo al final de los 6 meses de terapéutica. a-GnRH: análogos de la GnRH; RR: riesgo relativo; IC: intervalos de confianza.

metriosis es frenar de manera transitoria la progresión de la enfermedad; en este sentido, ningún fármaco de los anteriores es superior a otro en cuanto a la reducción de la extensión de las lesiones o al índice de recidivas tras el cese del tratamiento^{6,7}.

La cirugía ha sido también ampliamente utilizada para el tratamiento de la endometriosis. El objetivo del tratamiento quirúrgico conservador es la extirpación de todos los focos endometrióticos existentes en el abdomen y la pelvis y, en su caso, la restauración de la anatomía normal. Por el contrario, la cirugía radical implica no sólo la extirpación de la endometriosis sino también de los ovarios y, en general, del útero.

Para la cirugía conservadora deben tenerse en cuenta los siguientes aspectos: *a*) la vía de acceso de elección es la laparoscópica, ya que los resultados obtenidos son similares a los de la laparotomía, el coste es menor y el período de recuperación postoperatoria de la paciente, más corto; *b*) se han empleado diferentes tipos de instrumentos para el tratamiento de los implantes endometrióticos, desde las tijeras y el cauterio a distintos tipos de láseres y bisturíes ultrasónicos. No hay evidencia de que ninguno de estos instrumentos sea superior a los otros en términos de eficacia para la extirpación de los implantes o la reducción de complicaciones, y *c*) no parecen existir diferencias significativas en los resultados obtenidos en cuanto al empleo de la escisión, la vaporización o la fulguración de los implantes^{6,7}.

Merece ser destacado un estudio reciente en el que las pacientes con endometriosis fueron aleatorizadas a recibir tratamiento de su enfermedad mediante laparoscopia sola o asociada a la práctica simultánea de una ablación endometrial. La práctica de una segunda laparoscopia control, a los 24 meses del tratamiento endoscópico inicial, demostró el efecto preventivo de la ablación endometrial sobre la recidiva del endometrio ectópico⁸, apoyando así el mecanismo etiopatogénico de la menstruación retrógrada para la endometriosis descrito por Sampson⁹.

Tratamiento del dolor asociado a la endometriosis

Analizamos, en primer lugar los efectos del tratamiento farmacológico del dolor asociado a la endometriosis y, posteriormente, la eficacia del tratamiento quirúrgico.

Tratamiento médico

Existen tan sólo cuatro ensayos clínicos aleatorizados (incluyendo 5 grupos de tratamiento) en los que se haya comparado el tratamiento médico con el placebo en pacientes con dolor asociado a la endometriosis¹⁰⁻¹³. El número total de pacientes incluidas en estos estudios en conjunto no llega a las 200.

En dos de los estudios se comparó el tratamiento con análogos de la GnRH y un placebo^{11,12}, otro comparó el tratamiento con dehidrogesterona durante la segunda fase del ciclo con un placebo¹³, y en el cuarto estudio se compararon el acetato de medroxiprogesterona o el danazol con un placebo¹⁰. En todos los estudios, excepto en el caso del tratamiento con dehidrogesterona en fase lútea, se observó una disminución del dolor al final de los 6 meses de tratamiento (fig. 1).

Sólo en uno de los estudios se proporcionan datos relativos a los cambios objetivos de la endometriosis observados al final de los 6 meses de tratamiento de acuerdo con la puntuación de la Sociedad Americana de Fertilidad¹⁰. La resolución total o parcial de los implantes peritoneales se observó en el 60% de las pacientes que recibieron danazol ($p < 0,01$) y en el 63% de las mujeres tratadas con acetato de medroxiprogesterona ($p < 0,01$) sin que se observaran, por tanto, diferencias entre los dos grupos de tratamiento farmacológico. En el grupo placebo el porcentaje de mejoría objetiva de la enfermedad fue del 18%.

El estudio anterior¹⁰ es también el único en el que se valoró la recidiva del dolor tras el tratamiento aplicando escalas de valoración apropiadas, y se observó que el tratamiento médico se asoció con un menor índice de recurrencia del dolor a los 12 meses que el placebo.

Los ensayos clínicos aleatorizados de dos o más fármacos proporcionan también información útil¹⁴⁻²⁹. En los estudios en que se compararon los agonistas de la GnRH y el danazol, ambos fármacos resultaron igualmente efectivos en el alivio del dolor, en el grado de mejoría objetiva de la endometriosis logrado tras los 6 meses de tratamiento, y en el índice de recidivas a los 12 meses de acabada la terapéutica (el dolor había recidivado aproximadamente en el 50% de las pacientes). Sin embargo, el número de abandonos durante el tratamiento debido a los efectos secundarios fue significativamente menor con los análogos que con el danazol.

Los contraceptivos orales combinados se han comparado también con los agonistas de la GnRH en el tratamiento del dolor asociado a la endometriosis. En un estudio³⁰ que incluía 57 mujeres y que se diseñó para tener un 80% de potencia para detectar un 35% de diferencia en los efectos observados, el tratamiento cíclico con anticonceptivos orales

resultó significativamente menos efectivo que el tratamiento con agonistas de la GnRH para el alivio de la dismenorrea, casi igualmente efectivo para la dispareunia, e igualmente efectivo en el tratamiento del dolor pélvico inespecífico. Sin embargo, los efectos secundarios fueron más frecuentes en el grupo de mujeres tratadas con análogos de la GnRH.

Diferentes estudios han comparado la eficacia de los agonistas de la GnRH asociados con la terapéutica hormonal sustitutiva (*add-back therapy*, en forma de estropiogestagenoterapia casi siempre, pero también tibolona o noretindrona) con el tratamiento sólo con agonistas durante períodos de 6 meses³¹⁻³⁶. La conclusión global para estos 6 estudios es que el alivio conseguido del dolor fue el mismo con el agonista sólo que con éste asociado a terapéutica hormonal sustitutiva, pero esta última redujo significativamente los efectos secundarios del agonista. Dos estudios adicionales^{37,38} de mayor duración, en los que los efectos del tratamiento se valoraron aproximadamente al cabo de un año, aportaron resultados similares a los de los estudios anteriores.

Por tanto, parece claro que la *add-back therapy* asociada al empleo del agonista reduce significativamente la aparición de efectos secundarios derivados del hipoestronismo, sin hacer mella en la eficacia del tratamiento sobre la endometriosis. Resulta interesante destacar que la *add-back therapy* se aplicó inicialmente para el tratamiento de pacientes con mioma uterino; es necesario que durante los primeros 2-3 meses se administre sólo el análogo y es en este período cuando se consigue la reducción del tamaño uterino hasta aproximadamente la mitad. A partir de este momento es cuando se puede asociar la terapéutica hormonal sustitutiva, ya que si se administran ambos tratamientos simultáneamente no se consigue el efecto deseado sobre el útero; de ahí el concepto de *add-back therapy*³⁹. Sin embargo, en las pacientes con endometriosis no es necesario incluir un intervalo sin la *add-back therapy* al comienzo del tratamiento³⁶.

Por tanto, parece que cualquiera de los tratamientos médicos anteriores es más eficaz que el placebo para el tratamiento del dolor asociado a la endometriosis, pero ninguna de las terapéuticas parece ser superior a la otra en este sentido⁴⁰.

Se han comparado el danazol y los análogos de la GnRH en el tratamiento de los endometriomas ováricos como terapéutica única (sin cirugía asociada) y no se hallaron diferencias entre ambos fármacos que

- 28 consiguieron una reducción del tamaño de los endometriomas que osciló entre el 40 y el 55%^{16,18}.

Tratamiento quirúrgico

Existe un solo estudio aleatorizado en el que se haya valorado el efecto de la cirugía sobre el dolor asociado a la endometriosis⁴¹. Un total de 74 pacientes con endometriosis en estadios I, II o III fueron asignadas de forma aleatoria a laparoscopia quirúrgica mediante láser con ablación de los implantes, lisis de las adherencias y ablación nerviosa uterina (*laparoscopic uterine nerve ablation*, LUNA) o simplemente a laparoscopia diagnóstica. Sesenta y tres de las pacientes completaron el período de seguimiento de 6 meses, demostrándose una mejoría significativa del dolor en el 62,5% de las mujeres tratadas quirúrgicamente y en el 22,6% del grupo control. Esto indica que el número necesario de pacientes a tratar para conseguir una “curación” fue aproximadamente de 2,5. El seguimiento al año de las mujeres que mejoraron de sus problemas dolosos reveló que la disminución del dolor se mantenía al cabo de los 12 meses en el 90% de casos.

El problema metodológico más importante del estudio anterior⁴¹ es que combina diferentes medidas quirúrgicas simultáneamente, pero ¿cuál es el valor individual de cada procedimiento? La base racional para la práctica de LUNA, una técnica quirúrgica descrita hace muchos años, es la ablación, a la altura del plexo de Lee-Frankenhauser, de las fibras sensitivas parasimpáticas que van al cérvix uterino y de las fibras sensitivas simpáticas que van al cuerpo uterino. Con el advenimiento de los antiinflamatorios no esteroideos y de los contraceptivos orales, la cirugía mayor para el tratamiento del dolor asociado a la endometriosis pasó a ser un método obsoleto, pero con el desarrollo de la cirugía laparoscópica en estos últimos años ha surgido un interés renovado por la técnica, ya que puede ser realizada en cuestión de minutos por manos expertas.

Dos estudios que incluyeron, respectivamente, 51 y 81 pacientes cada uno, han analizado el valor terapéutico de la LUNA como complemento a la cirugía de la endometriosis. La conclusión conjunta para ambos estudios de acuerdo con una revisión Cochrane⁴² es que la práctica de la LUNA supone un escaso beneficio adicional al que aporta la cirugía

conservadora sola de la endometriosis en pacientes que consultan por dolor.

También la neurectomía presacra ha sido investigada como procedimiento quirúrgico coadyuvante a la cirugía conservadora en la endometriosis en dos estudios aleatorios que incluyeron 79 pacientes en total^{43,44}. En uno de ellos⁴³, 71 mujeres que presentaban dismenorrea moderada o grave en la línea media fueron distribuidas de forma aleatoria a cirugía conservadora más neurectomía presacra por laparotomía (n = 35) o solamente a cirugía conservadora (n = 36). La recidiva de la dismenorrea moderada o grave al cabo de un año se observó en el 17% (6 de 35) de pacientes en el grupo problema y en el 25% (9 de 36) en el grupo control, sin que las diferencias resultaran estadísticamente significativas. No hubo efecto de la neurectomía sobre otros tipos y/o localizaciones del dolor. En el grupo de la neurectomía presacra el estreñimiento apareció o empeoró en 13 pacientes y la urgencia miccional se desarrolló en 3 mujeres.

En el otro estudio⁴⁴ se incluyeron tan sólo 8 pacientes que fueron tratadas por dismenorrea moderada o grave en la línea media, secundaria a endometriosis grados III o IV, mediante cirugía conservadora sola (n = 4) o asociada a neurectomía presacra (n = 4). Dieciocho mujeres que rechazaron (n = 5) o solicitaron específicamente (n = 13) la práctica de la neurectomía fueron incluidas también para la evaluación de los resultados. A los 6 meses de seguimiento, 15 mujeres, de un total de 17 sometidas a neurectomía presacra (las 4 aleatorizadas y 11 de 13 no aleatorizadas) presentaban mejoría de su dismenorrea, mientras que todas las pacientes tratadas con cirugía conservadora seguían teniendo dolor durante su menstruación. No se observó efecto alguno sobre la dispareunia u otras formas de dolor asociado a la endometriosis.

Algunos estudios observacionales, no controlados, que incluyen también un limitado número de casos, ofrecen también resultados contradictorios en cuanto al valor añadido de practicar la neurectomía presacra como complemento de la cirugía conservadora de la endometriosis; por ello, ciertas opiniones autorizadas concluyen que los procedimientos de denervación complementarios a la cirugía de la endometriosis no pueden recomendarse de forma sistemática en función de la calidad de la evidencia disponible actualmente⁴⁵.

Tabla 1 Resultados de los estudios sobre histerectomía en pacientes con dolor pelviano crónico de supuesto origen uterino

| Autor | Referencia | Meses de seguimiento | Tipo de estudio | Pacientes con mejoría del dolor | | |
|---------|------------|----------------------|-----------------|---------------------------------|----|------------|
| | | | | N.º | % | IC del 95% |
| Stovall | 52 | > 12 | Retrospectivo | 82/89 | 83 | 74-90 |
| Beard | 53 | 12 | Prospectivo | 35/36 | 97 | 85-100 |
| Carlson | 54 | 12 | Prospectivo | 188/199 | 94 | 90-97 |
| Hillis | 55 | 12 | Prospectivo | 264/279 | 95 | 91-97 |
| Tay | 56 | 12 | Retrospectivo | 68/71 | 96 | 88-99 |

Tratamiento combinado medicoquirúrgico

Se han publicado tres estudios aleatorios que comparaban el tratamiento postoperatorio con dana-zol, acetato de medroxiprogesterona⁴⁶ o con análogos de la GnRH^{47,48} frente a placebo. Tanto el dana-zol como la medroxiprogesterona resultaron ser más eficaces que el placebo para reducir el dolor y el grado de endometriosis al final del tratamiento, existiendo además una disminución de los síntomas 6 meses más tarde en los grupos tratados frente al placebo. Los resultados de los dos estudios con los análogos de la GnRH resultan contradictorios. Uno de los estudios⁴⁸ no detectaba diferencias en ninguno de los parámetros valorados a los 12 meses tras un período de tratamiento de 3 meses con análogos o con placebo, mientras que en el otro estudio⁴⁷ se concluía que 6 meses de tratamiento con análogo de la GnRH tras la cirugía de la endometriosis resulta más eficaz que el placebo para el control del dolor y para evitar las aplicaciones terapéuticas adicionales.

En un estudio se comparó el tratamiento médico preoperatorio con análogos de la GnRH frente a placebo en pacientes sometidas a cirugía laparoscópica por endometrioma ovárico⁴⁹, sin que se observaran diferencias ni en la facilidad para la cirugía ni en el índice de recidivas ulteriores. Esto contrasta con otro estudio⁵⁰, en el que no se presenta un seguimiento postoperatorio de las pacientes pero que indica que el tratamiento previo con análogos se asocia a una reducción del tamaño del endometrioma del 25% por término medio.

No existen estudios comparativos del tratamiento médico frente al quirúrgico como primera elección terapéutica en la paciente con dolor asociado a la endometriosis.

Histerectomía por endometriosis y/o dolor crónico pelviano

La práctica de cirugía “definitiva” o “radical” en mujeres con dolor crónico pelviano de causas diversas es un tema controvertido, especialmente en mujeres jóvenes y en ausencia de una enfermedad evidente o cuando existe sólo un varicocele^{45,51}. Sin embargo, la información disponible de estudios de cohortes sugiere que los resultados a medio plazo, en general tras un año de seguimiento, son bastante satisfactorios, independientemente del proceso que motivó la intervención (en general, miomas y/o adenomiosis y/o endometriosis y/o congestión pelviana)⁵²⁻⁵⁶ (tabla 1). Por ello, en opinión de los expertos, si tras una valoración ginecológica, digestiva, urológica, musculosquelética y psicosocial de la paciente no se puede identificar una posible causa que explique el dolor crónico pelviano, la histerectomía debe considerarse una alternativa con posibilidades de mejorar notablemente la calidad de vida de la mujer⁴⁵. Esto es especialmente cierto cuando el útero es doloroso a la palpación y la movilización, y las terapéuticas medicamentosas previas han fracasado.

En pacientes afectadas sólo de endometriosis no existen tampoco estudios aleatorizados que analicen el valor de la cirugía definitiva en el control de los síntomas de dolor asociados con la enfermedad. Un único estudio de una cohorte de 138 mujeres⁵⁷ indica que la conservación de los ovarios en el acto de la histerectomía se asocia a un 60% de posibilidades de recurrencia de los síntomas y a un 30% de posibilidades de que se requiera alguna cirugía adicional (unos riesgos 6 y 8 veces superiores, respectivamente, a los existentes cuando se extirpan los ovarios). Si se emplea estrogenoterapia sustitutiva en pacientes con endometriosis sometidas a histerectomía to-

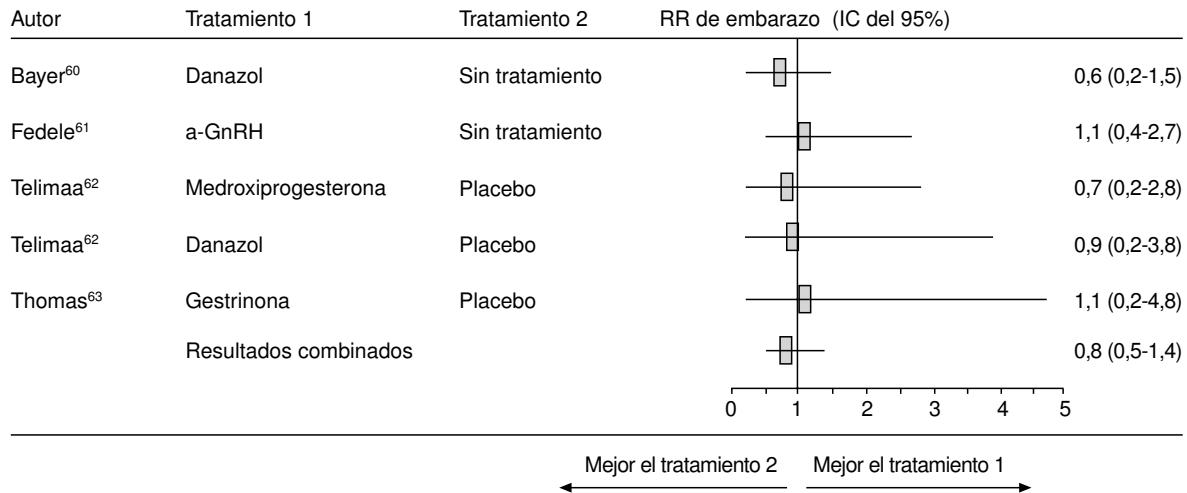


Figura 2. *Metaanálisis de los estudios aleatorizados y controlados de comparación de diferentes tipos de tratamiento médico (de 6 meses de duración) con un placebo o el no tratamiento en pacientes estériles con endometriosis. a-GnRH: análogos de la GnRH; RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza. Modificado de Hughes et al⁶⁴.*

tal con anexectomía bilateral, la recidiva de la sintomatología se produce en el 15% de los casos. Aun cuando se haya extirpado el útero, en estos casos es aconsejable la asociación de acetato de medroxiprogesterona a los estrógenos, tanto para reducir el riesgo de recidiva del dolor como la posibilidad de neoplasia en la endometriosis extraovárica residual^{58,59}.

Tratamiento de la esterilidad asociada a la endometriosis

Tal como se ha hecho con la exposición del tratamiento de la sintomatología dolorosa asociada a la endometriosis, se considera en primer lugar el tratamiento medicamentoso, a continuación el quirúrgico y, finalmente, la fecundación asistida.

Tratamiento médico

La mayoría de terapéuticas hormonales ensayadas para el tratamiento del dolor asociado a la endometriosis han sido aplicadas también a la terapéutica de la esterilidad.

Existen cuatro ensayos clínicos aleatorizados (incluyendo 5 grupos de tratamiento) en los que se comparó la eficacia (en términos de embarazos conse-

guidos) del tratamiento supresor de la ovulación durante 6 meses con gestágenos, danazol o análogos de la GnRH frente a placebo o a no tratamiento en pacientes con esterilidad supuestamente debida a endometriosis tipo I o II⁶⁰⁻⁶³. Los resultados de estos estudios han sido recientemente recogidos en una revisión Cochrane⁶⁴ (fig. 2). Del análisis de los resultados queda bien claro que el tratamiento hormonal no mejora en absoluto la fertilidad de la mujer estéril con endometriosis en comparación con el tratamiento expectante. Es más, teniendo en cuenta que la mujer no puede quedar gestante mientras recibe el tratamiento hormonal durante varios meses, si el cálculo en aquellos estudios se realiza desde el momento del diagnóstico y no desde el final del tratamiento, resulta que la terapéutica hormonal es significativamente peor que la abstención terapéutica (riesgo relativo de embarazo al año en el grupo de tratamiento, 0,60; IC del 95%, 0,39-0,93).

Dado que durante algún tiempo se consideró el danazol como el tratamiento estándar para la esterilidad asociada a la endometriosis, existen al menos ocho ensayos clínicos en los que se comparó el danazol con un segundo fármaco^{18-20,24,28,65-67}. Tal como se puede observar en la figura 3, el metanálisis de la revisión Cochrane⁶⁴ demuestra que ninguna medicación es superior a la otra en términos de mejoría de la fertilidad en las pacientes estériles con endometriosis. Por tanto,

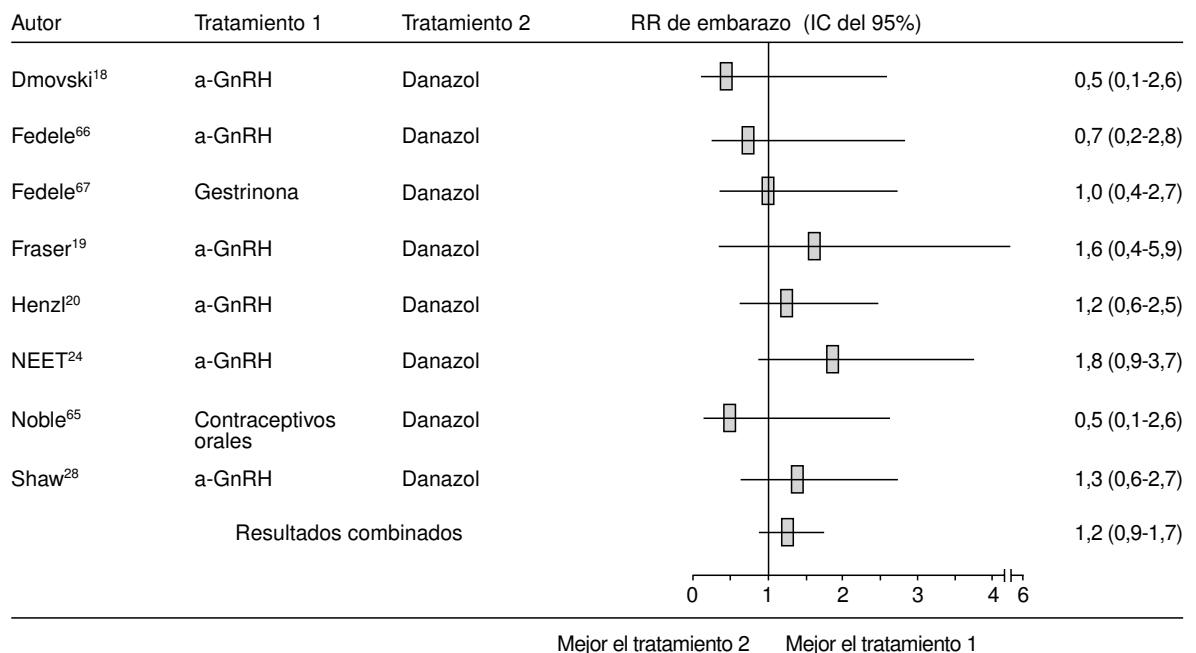


Figura 3. Metaanálisis de los estudios aleatorizados y controlados de comparación de diferentes tipos de tratamiento médico (de 6 meses de duración) entre sí en pacientes estériles con endometriosis. a-GnRH: análogos de la GnRH; RR: riesgo relativo; IC: intervalos de confianza. Modificado de Hughes et al⁶⁴.

hoy por hoy, no parece existir un lugar para el tratamiento hormonal en este tipo de pacientes.

Tratamiento quirúrgico

Se acepta que la endometriosis avanzada (grados III y IV) que produce una importante distorsión anatómica de la pelvis puede reducir la fertilidad de la mujer por la interferencia en la captación y el transporte del ovocito por la trompa de Falopio. Esta distorsión anatómica es tributaria de tratamiento quirúrgico, si bien no existe ningún ensayo clínico aleatorizado que pruebe la eficacia de la cirugía en estos casos. Sin embargo, el hecho de que la tasa de embarazos espontáneos en las pacientes con grados avanzados de endometriosis sea cercana al cero y de que numerosos estudios no controlados hayan probado que se producen tasas considerables de gestaciones tras la cirugía reparadora apoyan la eficacia del tratamiento quirúrgico en estos casos^{68,69}.

El metaanálisis de Adamson y Paster⁶⁹, que incluye todos los grados de endometriosis, concluye que

el tratamiento quirúrgico mejora las tasas de embarazos obtenidas en comparación con el tratamiento médico o la conducta expectante. Sin embargo, esto se produce a expensas de las pacientes con una afección moderada o grave. Dicho metaanálisis concluye también que la laparotomía no ofrece ventajas sobre la laparoscopia, que el tratamiento médico por sí solo resulta ineficaz y que, de hecho, el empleo de tratamiento médico como coadyuvante de la cirugía tiende a contrarrestar negativamente el efecto beneficioso que pueda tener la cirugía (fig. 4).

La situación es más controvertida en mujeres con estadios iniciales (grados I y II) de la endometriosis. Aun cuando parece claro que existe una asociación entre los grados iniciales de la enfermedad y la disfunción reproductiva, no está claro si esto constituye o no una relación causa-efecto; por tanto, éste es un problema que requiere ser evaluado.

Un metaanálisis de estudios no aleatorizados sugiere que el tratamiento quirúrgico de la esterilidad asociada a la endometriosis en pacientes con grados I y II de la enfermedad puede resultar útil⁷⁰. Sin embargo, existe en dicho metaanálisis una heterogenei-

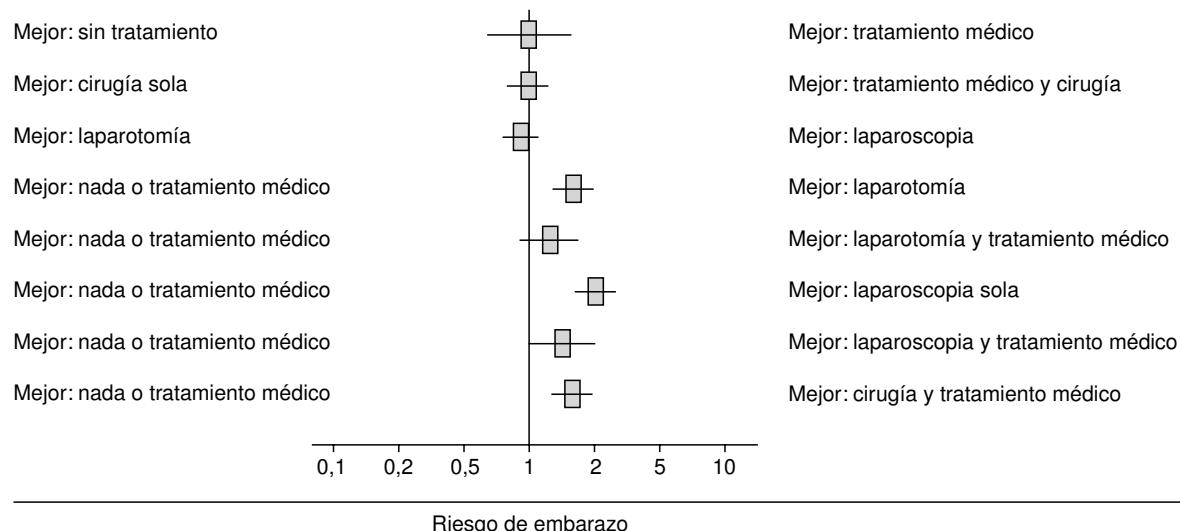


Figura 4. Resumen del metaanálisis de Adamson y Pasta⁶⁹, en el que se comparan diferentes formas de tratamiento (conducta expectante, tratamiento médico, tratamiento quirúrgico por laparotomía, tratamiento quirúrgico por laparoscopia, combinación de los anteriores) en la esterilidad asociada a la endometriosis. La cirugía sola incrementa el riesgo relativo de embarazo; el tratamiento médico solo es ineficaz y, de hecho, la adición del tratamiento médico a la cirugía suprime los efectos beneficiosos de ésta última.

dad suficiente entre los estudios para cuestionar el valor definitivo de los resultados obtenidos.

El primer estudio aleatorizado sobre el tratamiento quirúrgico de la esterilidad asociada con la endometriosis fue el denominado estudio ENDOCAN⁷¹, un ensayo clínico multicéntrico canadiense en el que 341 mujeres estériles con endometriosis mínima o leve fueron aleatorizadas en el momento de la laparoscopia a tratamiento quirúrgico (cauterización o láser) de su enfermedad o a una conducta expectante. La tasa acumulativa de embarazo a las 36 semanas de seguimiento fue del 30,7% en el grupo tratado y del 17,7% en el grupo control. Aunque estas diferencias resultaron estadísticamente significativas, existen varias limitaciones en dicho estudio que resaltan valor a sus conclusiones⁷².

En primer lugar, en aquel estudio⁷¹ las mujeres fueron diagnosticadas de endometriosis y se valoró el grado de su enfermedad a partir tan sólo de las lesiones consideradas "típicas" (negras o azuladas), sin tener en cuenta las lesiones rojizas y vesiculares ("atípicas") que se consideran actualmente como la endometriosis "activa" capaz de interferir con la fertilidad de la mujer frente a las lesiones "típicas o inactivas". En segundo lugar, el incremento absoluto en la probabilidad de embarazo atribuible al tra-

tamiento laparoscópico tras 36 semanas de seguimiento fue del 13%, lo que significa que tan sólo una de cada 8 mujeres con endometriosis se beneficia del tratamiento quirúrgico. Y en tercer lugar, la tasa de fecundidad mensual entre las mujeres sometidas a tratamiento perlaparoscópico (6%) fue muy inferior al 20% que sería de esperar en un grupo de mujeres fértiles. En realidad, cabe destacar que en un estudio ulterior de los mismos autores⁷³, en el que se comparó la tasa de fecundidad mensual espontánea de las pacientes control (no tratadas) incluidas en el estudio multicéntrico canadiense⁷² con la fecundidad de un grupo de estériles de causa desconocida, no se observaron diferencias entre los dos grupos de pacientes⁷³; en otras palabras, la fecundidad de las mujeres estériles con endometriosis mínima o leve es similar a la de las estériles de causa desconocida.

Por tanto, todo ello indica que la destrucción de la endometriosis visible no contrarresta todos los factores o mecanismos por los que esta enfermedad produce esterilidad. Y a todo lo anterior hay que añadir que en el estudio ENDOCAN⁷², en ambos grupos de pacientes (control y tratado) la tasa de abortos observada entre las pacientes gestantes fue del 21%, lo que indicaría que el tratamiento no me-

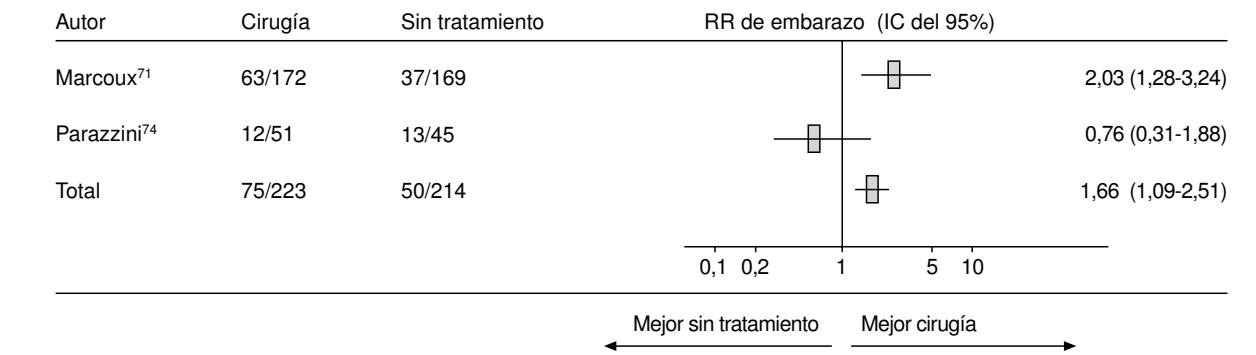


Figura 5. Metaanálisis de los dos estudios controlados y aleatorizados en los que se compara el tratamiento quirúrgico perlaparoscópico con la laparoscopia diagnóstica (no tratamiento) de la esterilidad asociada a la endometriosis I-II.

jora el supuesto incremento en la tasa de abortos asociado a la endometriosis, o que se trata de una cifra excesivamente elevada. Además, tanto en el grupo control como en el de tratamiento hubo un 10% de pacientes que fueron sometidas a terapéuticas de esterilidad adicionales tras la laparoscopia, incluyendo hasta la fecundación *in vitro* (FIV)⁷².

Las limitaciones del estudio ENDOCAN⁷² hacían aconsejable la realización de otros estudios debidamente diseñados sobre el tema. Un artículo publicado poco después del anterior, aportó nuevos datos en este sentido. Se trata de un estudio similar al ENDOCAN pero realizado en Italia por el Grupo Italiano para el Estudio de la Endometriosis⁷⁴. El estudio italiano incluía 101 pacientes y tras un año de seguimiento el índice de gestaciones fue del 20% en el grupo tratado quirúrgicamente y del 22% en el grupo control (sólo laparoscopia diagnóstica). Dicho estudio difería del canadiense en que la duración media de la esterilidad de las pacientes era algo superior, y además tenían una extensión de la endometriosis ligeramente más avanzada. El tamaño de la muestra en el estudio italiano era menor, ya que fue diseñada para detectar una diferencia de 2,5 veces en la tasa de gestaciones; la potencia para detectar una diferencia del 13% (como la observada en el estudio canadiense) era sólo del 32%.

Esto puede explicar que cuando se combinan los dos estudios multicéntricos (canadiense e italiano) en un metaanálisis, el resultado final indica aún un beneficio significativo del tratamiento quirúrgico, aunque menor que el observado en el estudio ENDOCAN⁷² (riesgo relativo de embarazo al año, 1,66; IC del 95%, 1,09-2,51) (fig. 5). Por tanto, aunque la

Tabla 2 Estimulación ovárica con gonadotropina asociada o no a IUI como tratamiento de la endometriosis I-II: comparación con la conducta expectante en estudios aleatorizados

| Autor | Referencia | Tratamiento | Fecundidad por ciclo | |
|--------|------------|--------------|----------------------|---------------|
| | | | Grupo tratado | Grupo control |
| Fedele | 75 | a-GnRH + HMG | 15,0% | 4,5% |
| Deaton | 76 | CC + IUI | 9,5% | 3,3% |
| Tummon | 77 | FSH + IUI | 11,0% | 2,0% |

a-GnRH: análogos de la GnRH; HMG: gonadotropina menopáusica humana; CC: citrato de clomifeno; IUI: inseminación intrauterina; FSH: hormona foliculoestimulante.

eficacia de la cirugía en el tratamiento de la esterilidad asociada con la endometriosis es un tema aún sometido a discusión, la evidencia disponible en el momento actual señala un efecto beneficioso del tratamiento, si bien es probable que dicho efecto sea reducido. El hecho de que por cada embarazo adicional que se logra haya que tratar quirúrgicamente 7-8 pacientes puede resultar poco aceptable para la mujer, los médicos y los gestores sanitarios.

Fecundación asistida

Existen tres estudios aleatorizados que han investigado el valor de la estimulación ovárica con gonadotropinas (asociada a inseminación intrauterina en dos de los estudios) para el tratamiento de la mujer estéril con endometriosis (tabla 2)⁷⁵⁻⁷⁷. Los resultados indican que ésta es una terapéutica eficaz en dichas pacientes.

34

El papel de las técnicas de fecundación asistida, esencialmente la FIV, en el tratamiento de la esterilidad asociada a la endometriosis también ha sido estudiado, aunque de manera menos adecuada. Sólo existe un ensayo clínico aleatorizado en el que se compara la FIV con la conducta expectante en la endometriosis dentro del contexto general del tratamiento de la esterilidad⁷⁸. Sin embargo, sólo 21 de las pacientes estériles incluidas tenían endometriosis (15 para FIV y 6 para conducta expectante), y este escaso número de casos no permite obtener conclusiones válidas. En un estudio de cohorte retrospectivo en el que se incluyeron 118 pacientes estériles con endometriosis, el índice acumulativo de embarazos a los 3 años en las mujeres que fueron sometidas a FIV fue similar al de las pacientes no tratadas⁷⁹.

Por tanto, aun cuando es evidente que la FIV es de valor terapéutico en las mujeres con endometriosis avanzada, su papel como tratamiento en los estadios iniciales de la enfermedad está aún por probar de forma definitiva. En otras palabras, aunque ciertamente se consiguen embarazos con rapidez al someter a FIV a las pacientes con endometriosis I-II, desconocemos si un ciclo de FIV es comparable a 1, 2, 6 meses, o un año o más de intentos de conseguir el embarazo por concepción natural. O sea, no sabemos si lo que se consigue con la FIV es avanzar el momento en que se produce la gestación o incrementar realmente la probabilidad de embarazo.

Por otro lado, tal como señalábamos anteriormente⁷², aparte del beneficio terapéutico que supone la fertilización de los ovocitos en el laboratorio y la transferencia de los embriones al útero, es posible que tanto la estimulación ovárica con gonadotropinas como la supresión hipofisaria con análogos de la GnRH en protocolo largo puedan actuar de forma beneficiosa sobre el proceso reproductivo de la paciente estéril con endometriosis dentro del contexto del ciclo de FIV.

Perspectivas actuales en el tratamiento de la adenomiosis

Tradicionalmente, se ha considerado la adenomiosis como un cuadro de diagnóstico histopatológico postoperatorio que se establecía en las piezas de histerectomía en pacientes con "menometrorragias y útero voluminoso/miomatoso", y a veces con dolor

pelviano y/o dismenorrea. Sólo la existencia de una "diverticulosis endometrial intramiometrial" en la histerosalpingografía permitía sospechar el diagnóstico en algunos casos. En la década de los noventa resurgió el interés por la adenomiosis como entidad a diagnosticar preoperatoriamente, gracias al auge que ha tenido la histeroscopia en el diagnóstico y el tratamiento de las menometrorragias y al hecho de que en mujeres que fueron sometidas a una histerectomía, tras un fracaso de la ablación endometrial con persistencia de las hemorragias uterinas, se ha diagnosticado con frecuencia una adenomiosis^{80,81}.

Por ello, en la actualidad, especialmente en pacientes de edades comprendidas entre 40 y 50 años, que presentan menometrorragias refractarias al tratamiento hormonal, acompañadas o no de dolor pelviano, se recomienda intentar establecer el diagnóstico de adenomiosis mediante el empleo de la ecografía transvaginal y de la histeroscopia, y en caso necesario también de la resonancia magnética (especialmente si se desea conservar el útero). En los casos de adenomiosis grave la histerectomía sigue siendo necesaria, pero en casos menos graves (en cuanto a la profundidad de penetración miometrial y la extensión de las lesiones) en que se deseé conservar el útero, se ha descrito la posibilidad de un tratamiento conservador mediante el empleo de la ablación/resección endomiometrial y la electrocoagulación/escisión miometrial perlaparoscópica⁸². Sin embargo, se requieren estudios con mayor número de pacientes y a largo plazo para confirmar la eficacia y la seguridad de estos procedimientos quirúrgicos conservadores, especialmente los que implican la laparoscopia. Asimismo, se requiere la confirmación de los resultados obtenidos con el empleo de los DIU liberadores de levonorgestrel⁸³ o con la embolización arterial uterina⁸⁴.

Los tratamientos hormonales inhibidores de la ovulación, a los que nos hemos referido en el tratamiento de la endometriosis, pueden ser útiles para el control transitorio de la sintomatología de la adenomiosis pero debe tenerse en cuenta que existe con frecuencia una patología asociada a la misma, como el mioma uterino, la hiperplasia endometrial o la endometriosis externa.

AGRADECIMIENTOS

El autor agradece el soporte técnico de la Sra. Celia Balaguer en la preparación del manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

- Vercellini P, Ragni G, Trespudi L, Oldani S, Crosignani PG. Does contraception modify the risk of endometriosis? *Hum Reprod* 1993;8:547-51.
- Vessey MP, Villard-Mackintosh L, Painter R. Epidemiology of endometriosis in women attending family planning clinics. *Br Med J* 1993;306:182-84.
- Parazzini F, Ferraroni M, Bocciolone L, Tozzi L, Rubessa S, La Vechia C. Contraceptive methods and risk of pelvic endometriosis. *Contraception* 1994;49:47-55.
- Balasch J, Creus M, Fábregues F, Carmona F, Ordi J, Martínez-Román S, et al. Visible and non-visible endometriosis at laparoscopy in fertile and infertile women and in patients with chronic pelvic pain: a prospective study. *Hum Reprod* 1996;11:387-91.
- Olive DL. Analysis of clinical fertility trials: a methodologic review. *Fertil Steril* 1986;45:157-71.
- Balasch J, Viscasillas P. Endometriosis y esterilidad. En: Varell JA, Calaf J, Balasch J, Viscasillas P, editores. *fertilidad y esterilidad humanas*. Vol. I. Barcelona: Masson, 1999; p. 89-106.
- Olive DL, Pritts ER. Treatment of endometriosis. *N Engl J Med* 2001;345:266-75.
- Endometriosis: absence of recurrence in patients after endometrial ablation. *Hum Reprod* 2001;16:2676-9.
- Sampson JA, Albany NY. Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1927;14:422-69.
- Telimaa S, Puolakka J, Ronnberg L, Kauppila A. Placebo-controlled comparison of danazol and high-dose medroxyprogesterone acetate in the treatment of endometriosis. *Gynecol Endocrinol* 1987;1:13-23.
- Drugi AM, Miller JD, Knittle J. Lupron depot (leuprolide acetate for depot suspension) in the treatment of endometriosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Fertil Steril* 1990;54:419-27.
- Fedele L, Bianchi S, Bocciolone L, Di Nola G, Franchi D. Buserelin acetate in the treatment of pelvic pain associated with minimal and mild endometriosis: a controlled study. *Fertil Steril* 1993;59:516-21.
- Overton CE, Lindsay PC, Johal B, Collins SA, Siddle NC, Shaw RW, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of luteal phase dehydrogesterone (Duphaston) in women with minimal to mild endometriosis. *Fertil Steril* 1994;62:701-7.
- Anonymous. Goserelin depot versus danazol in the treatment of endometriosis: the Australian/New Zealand experience. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1996;36:55-60.
- Chang SP, Ng HT. A randomized comparative study of the effect of leuprorelin acetate depot and danazol in the treatment of endometriosis. *Clin Med J* 1996;57:431-7.
- Cirkel UH, Oochs H, Schneider HPG. A randomized, comparative trial of triptorelin depot (D-Trp6-LHRH) and danazol in the treatment of endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995;59:61-9.
- Crosignani PG, Gastaldi A, Lombardi PL. Leuprorelin acetate depot versus danazol in the treatment of endometriosis: results of an open multicentre trial. *Clin Ther* 1992;14(Suppl A): 29-36.
- Dmowski WP, Radwanska E, Binor Z, Tummon I, Pepping P. Ovarian suppression induced with buserelin or danazol in the management of endometriosis: a randomized, comparative study. *Fertil Steril* 1989;51:395-400.
- Fraser IS, Shearman RP, Jansen RP, Shuterland PD. A comparative treatment trial of endometriosis using the gonadotropin-releasing hormone agonist, nafarelin, and the synthetic steroid, danazol. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1991;31:158-63.
- Henzl MR, Corson SL, Moghissi K, Buttram VC, Berqvist C, Jacobson J. Administration of nasal nafarelin as compared with oral danazol for endometriosis: a multicenter double-blind comparative clinical trial. *N Engl J Med* 1988;318:485-9.
- Adamson GDL, Kwei L, Edgren RA. Pain of endometriosis: effects of nafarelin and danazol therapy. *Int J Fertil Med Stud* 1994;39:215-7.
- Wheeler JM, Knittle JD, Miller JD. Depot leuprolide versus danazol in treatment of women with symptomatic endometriosis (I). Efficacy results. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:1367-71.
- Dawood MY, Ramos J, Khan-Dawood FS. Depot leuprolide acetate versus danazol for treatment of pelvic endometriosis: changes in vertebral bone mass and serum estradiol and calcitonin. *Fertil Steril* 1995;63:1177-83.
- The Nafarelin European Endometriosis Trial Group (NEET). Nafarelin for endometriosis: a large-scales, danazol-controlled trial of efficacy and safety, with 1-year follow-up. *Fertil Steril* 1992;57:514-22.
- Rolland R, Van der Heijden PF. Nafarelin versus danazol in the treatment of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162:586-8.
- Kennedy SH, Williams IA, Brodribb J, Barlow DH, Shaw RW. A comparison of nafarelinacetate and danazol in the treatment of endometriosis. *Fertil Steril* 1990;53:998-1003.
- Rock JA. A multicenter comparison of GnRH agonist (Zoladex) and danazol in the treatment of endometriosis. *Fertil Steril* 1991;56(Suppl):49.
- Shaw RW. An open randomized comparative study of the effect of goserelin depot and danazol in the treatment of endometriosis: Zoladex Endometriosis Study Team. *Fertil Steril* 1992;58:265-72.
- Prentice A, Deery A, Goldbeck-Wood S, Farquhar C, Smith S. Gonadotropin-releasing hormone analogues for pain associa-

- ted with endometriosis (Cochrane review). En: The Cochrane library, issue 3. Oxford: Update Software, 1999.
30. Vercellini P, Trespudi L, Colombo A, Vendola N, Marchini M, Crosignani P. A gonadotropin-releasing hormone agonist versus a low-dose oral contraceptive for pelvic pain associated with endometriosis. *Fertil Steril* 1993;60:75-9.
 31. Surrey E, Judd H. Reduction of vasomotor symptoms and bone mineral density loss with combined norethindrone and long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist therapy of symptomatic endometriosis: a prospective randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:558-63.
 32. Makarainen L, Ronnberg L, Kauppila A. Medroxyprogesterone acetate supplementation diminishes the hypoestrogenic side-effects of gonadotropin-releasing hormone agonists without changing its efficacy in endometriosis. *Fertil Steril* 1996;65:29-34.
 33. Taskin O, Yakinoghe AH, Kucuk S, Uryan I, Buhur A, Burak F. Effectiveness of tibolone on hypoestrogenic symptoms induced by goserelin treatment in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 1997;67:40-5.
 34. Edmonds D, Howell R. Can hormone replacement therapy be used during medical therapy of endometriosis? *Br J Obstet Gynecol* 1994;101:24-6.
 35. Kiiholma P, Tuimala R, Kivinen S, Korhonen M, Hagman E. Comparison of the gonadotropin-releasing hormone agonist goserelin acetate alone versus goserelin combined with estrogen-progestogens add-back therapy in the treatment of endometriosis. *Fertil Steril* 1995;64:903-8.
 36. Moghissi KS, Schlaff WD, Olive DL, Skinner MA, Yin H. Goserelin acetate (Zoladex) with or without hormone replacement therapy for the treatment of endometriosis. *Fertil Steril* 1998;69:1056-62.
 37. Surrey ES, Voight B, Fournet N, Judd HL. Prolonged gonadotropin releasing hormone agonist treatment of symptomatic endometriosis: the role of cycles sodium etidronate and low dose norethindrone "add-back" therapy. *Fertil Steril* 1995;63:747-55.
 38. Hornstein MD, Surrey ES, Weisberg GW, Casino IA, Lupron Add-Back Study Group. Leuprolide acetate depot and hormonal add-back in endometriosis: a 12-month study. *Obstet Gynecol* 1998;91:16-24.
 39. Balasch J. Análisis del empleo de los análogos de la GnRH (a-GnRH) en el tratamiento del mioma uterino. *Clin Invest Ginecol Obstet* 1993;20:166-79.
 40. Farquhar CM. Endometriosis. *BMJ* 2000;320:1449-52.
 41. Sutton CJG, Ewen SP, Whitelaw N, Haines P. Prospective, randomized, double-blind, controlled trial of laser laparoscopy in the treatment of pelvic pain associated with minimal, mild, and moderate endometriosis. *Fertil Steril* 1994;62:696-700.
 42. Wilson ML, Farquhar CM, Sinclair OJ, Johnson NP. Surgical interruption of pelvic nerve pathways for primary and secondary dysmenorrhea (Cochrane review). En: The Cochrane Library. Issue 1. Oxford: Update Software, 2000.
 43. Candiani GB, Fedele L, Vercellini P, Bianchi S, Di Nola G. Presacral neurectomy for the treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:100-3.
 44. Tjaden B, Schlaff WD, Kimball A, Rock JA. The efficacy of presacral neurectomy for the relief of midline dysmenorrhea. *Obstet Gynecol* 1990;76:89-91.
 45. Vercellini P, De Giorgi O, Pisacreta A, Pesole AP, Vicentini S, Crosignani PG. Surgical management of endometriosis. *Baillière's Clin Obstet Gynecol* 2000;14:501-23.
 46. Telimaa S, Ronnberg L, Kauppila A. Placebo-controlled comparison of danazol and high-dose medroxyprogesterone acetate in the treatment of endometriosis after conservative surgery. *Gynecol Endocrinol* 1987;1:363-71.
 47. Hornstein MD, Hemmings R, Yuzpe AA, Heinrichs WL. Use of nafarelin versus placebo after reductive laparoscopic surgery for endometriosis. *Fertil Steril* 1997;68:860-4.
 48. Parazzini F, Fedele L, Busacca M, Falsetti L, Pellegrini S, Venturini PL et al. Postsurgical medical treatment of advanced endometriosis: results of a randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:1205-7.
 49. Muzii L, Marana R, Caruana P, Mancuso S. The impact of pre-operative gonadotropin-releasing hormone agonist treatment on laparoscopic excision of ovarian endometriotic cysts. *Fertil Steril* 1996;65:1235-7.
 50. Donnez J, Nisolle M, Clerkx F, Sandow J, Casanas-Roux F. Administration of nasal buserelin as compared with subcutaneous buserelin implant for endometriosis. *Fertil Steril* 1989;52:27-30.
 51. Crosignani PC, Aimo G, Vercellini P, Meschia M. Hysterectomy for benign gynecologic disorders: when and why? *Postg Med* 1996;100:133-40.
 52. Stovall TG, Ling FW, Crawford DA. Hysterectomy for chronic pelvic pain of presumed uterine etiology. *Obstet Gynecol* 1990;75:676-9.
 53. Beard RW, Kennedy RG, Gangar KF. Bilateral oophorectomy and hysterectomy in the treatment of intractable pelvic pain associated with pelvic congestion. *Br J Obstet Gynaecol* 1991;98:988-92.
 54. Carlson KJ, Miller BA, Fowler FJ. The Maine women's health study (I). Outcomes of hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1994;83:556-65.
 55. Hillis SD, Marchbanks PA, Peterson HB. The effectiveness of hysterectomy for chronic pelvic pain. *Obstet Gynecol* 1995;86:941-5.
 56. Tay SK, Bromwich N. Outcome of hysterectomy for pelvic pain in premenopausal women. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1998;38:72-6.
 57. Nammour AB, Hickman TN, Goodman SB, Gehlbach DL, Rock JA. Incidence of symptom recurrence after hysterectomy for endometriosis. *Fertil Steril* 1995;64:898-902.

58. ACOG Practice Bulletin. Medical Management of endometriosis. ACOG: Clinical Management Guidelines for Obstetricians Gynecologists, nº 11, 1999.
59. Gucer F, Pieber D, Arikán MG. Malignancy arising in extraovarian endometriosis during estrogen stimulation. *Eur J Gynecol Oncol* 1998;19:39-41.
60. Bayer SR, Seibel MM, Saffan DS, Berger MJ, Taymor ML. Efficacy of danazol treatment for minimal endometriosis in infertile women: a prospective, randomized study. *J Reprod Med* 1988;33:179-183.
61. Fedele L, Parazzini F, Radici E, Bocciolone L, Bianchi S, Bianchi C 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;166:1345-50.
62. Telimaa S. Danazol and medroxyprogesterone acetate ineffectual in the treatment of infertility in endometriosis. *Fertil Steril* 1988;50:872-6.
63. Thomas EJ, Cooke ID. Successful treatment of asymptomatic endometriosis: does it benefit infertile women? *BMJ* 1987;294: 1117-9.
64. Hughes E, Fedorkow D, Collins J, Vandekerckhove P. Ovulation suppression for endometriosis. En: The Cochrane Library. Issue 1. Oxford: Update Software, 2002.
65. Noble AD, Letchworth AT. Medical treatment of endometriosis: a comparative trial. *Postgrad Med J* 1979;55(Suppl 5):37-9.
66. Fedele L, Bianchi S, Arcaini L, Vercellini P, Candiani GB. Buserelin versus danazol in the treatment of endometriosis-associated infertility. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:871-6.
67. Fedele L, Bianchi S, Viezzoli T, Arcaini L, Candiani GB. Gestinone versus danazol in the treatment of endometriosis. *Fertil Steril* 1989;51:781-5.
68. Olive DL, Lee KL. Analysis of sequential treatment protocols for endometriosis-associated infertility. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:613-9.
69. Adamson GD, Pasta DJ. Surgical treatment of endometriosis-associated infertility: meta-analysis compared with survival analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:1488-505.
70. Hughes EG, Fedorkow DM, Collins JA. A quantitative overview of controlled trials in endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril* 1993;59:963-70.
71. Marcoux S, Maheux R, Berube S, and The Canadian Collaborative Group on Endometriosis. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. *N Engl J Med* 1997;337:217-22.
72. Balasch J. Tratamiento actual de la esterilidad asociada a la endometriosis. *Clin Invest Ginecol Obstet* 1998;25:144-50.
73. Bérubé S, Marcoux S, Langevin M, Maheux R, and The Canadian Collaborative Group on Endometriosis. Fecundity of infertile women with minimal or mild endometriosis and women with unexplained infertility. *Fertil Steril* 1998;69:1034-41.
74. Parazzini F, Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosi. Ablation of lesions or no treatment in minimal-mild endometriosis in infertile women: a randomized trial. *Hum Reprod* 1999;14:1332-4.
75. Fedele L, Bianchi S, Marchini M, Villa L, Brioschi D, Parazzini F. Superovulation with human menopausal gonadotropins in the treatment of infertility associated with minimal or mild endometriosis: a controlled randomized study. *Fertil Steril* 1992;58:28-31.
76. Deaton JL, Gibson M, Blackmer KM, Nakajima ST, Badger GJ, Brumsted JR. A randomized, controlled trial of clomiphene citrate and intrauterine insemination in couples with unexplained infertility or surgically corrected endometriosis. *Fertil Steril* 1990;54:1083-8.
77. Tummon IS, Asher IJ, 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.
78. Soliman S, Daya S, Collins J, Jarrell J. A randomized trial of in vitro fertilization versus conventional treatment for infertility. *Fertil Steril* 1993;59:1239-44.
79. Kodama H, Fukuda J, Karube H, Matsui T, Shimizu Y, Tanaka T. Benefit of in vitro fertilization treatment for endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril* 1996;66:974-9.
80. Mergui JL, Boublé L, Perrot N, Bazot M, Uzan S. Adénomyose: diagnostic, fréquence et place dans les ménométrorragies. En: Belaisch J, et al, editores. L'endométriose. Paris: Masson, 1999; p. 84-94.
81. Tulandi T. Adenomyosis: an old disease deserving new attention. *Hum Reprod Update* 1998;4:311.
82. Wood C. Surgical and medical treatment of adenomyosis. *Hum Reprod Update* 1998;4:323-6.
83. Fedele L, Bianchi S, Raffaeli R, Portuese A, Dorta M. Treatment of adenomyosis-associated menorrhagia with a levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Fertil Steril* 1997;68:426-9.
84. Siskin GP, Tublin ME, Stainken BF, Dowling K, Dolen EG. Uterine artery embolization for the treatment of adenomyosis: clinical response and evaluation with MR imaging. *Am J Roentgenol* 2001;177:297-302.