

Trabajos de Revisión

PAPEL DEL TRATAMIENTO MÉDICO EN LA ENDOMETRIOSIS ASOCIADA A INFERTILIDAD

José Pacheco

Aún no se conoce cómo aparece la endometriosis ni por qué evoluciona. En la etiología se ha considerado el flujo menstrual retrógrado, las posibles modificaciones endocrinas, alteraciones inmunológicas y el indudable factor genético aún por precisar.

En una actualización sobre endometriosis¹, decíamos que la incidencia se considera entre 10 y 15% de mujeres y, en las mujeres infértiles, entre 30 y 40%. En una presentación reciente comunicamos 48,5% en la población femenina atendida en la Unidad de Reproducción Humana del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud², hallazgo que ameritará una publicación aparte.

En el desarrollo de la endometriosis, se ha encontrado alteración del equilibrio de las interacciones célula-célula, reguladas localmente por citoquinas y factores de crecimiento, bajo la dirección de las hormonas esteroides. Además, las toxinas del ambiente pueden afectar directa (hormonas) o indirectamente (toxina inmune) la respuesta del endometrio a los esteroides³.

También se observa alteración en la cantidad de receptores de estrógeno y progesterona en el endometrio durante el ciclo menstrual, la cual normalmente varía de acuerdo al ciclo, mientras el número de receptores en endometrio y tejido endometriósico son constantes durante todo el ciclo sexual en la mujer con endometriosis⁴.

El líquido peritoneal en la endometriosis contiene el factor quimiotáctico proteico (PQM-1), que atrae las

células inflamatorias a la cavidad peritoneal, inducido por IL-1-alfa y TNF-alfa. Este factor es posiblemente segregado por los implantes endometriósicos⁵⁻⁷.

Existe inmunidad mediada por células, pero con menor proliferación de los linfocitos periféricos cuando reconocen a los antígenos y las células endometriales. Así mismo, hay menor destrucción de las células endometriales por los linfocitos citotóxicos, y la relación célula T de ayuda/T supresora está aumentada en sangre, líquido peritoneal y en el tejido endometriósico. Las células NK periféricas y peritoneales muestran menor citotoxicidad al endometrio autólogo y heterólogo, disminuyendo esta citotoxicidad conforme es más severa la endometriosis; esto parece mejorar con el empleo de agonistas de GnRH. Los monocitos periféricos muestran menor actividad, mientras los macrófagos periféricos denotan mayor número, actividad y secreción de factores de crecimiento y citoquinas.

También se altera la inmunidad humoral, con aumento de la función de la célula B, encontrándose autoanticuerpos IgG e IgA contra tejido endometrial y ovárico, tanto en suero como en secreciones vaginal y cervical. Existen autoanticuerpos IgG, IgM, IgA contra los antígenos derivados de células (fosfolípidos, histonas). Todo ello hace que la endometriosis sea considerada una enfermedad autoinmune. Precisamente, el aborto recurrente y la infertilidad podrían ser debidas a alteraciones en autoanticuerpos, y se conoce que el danazol y los agonistas de GnRH (GnRHa) pueden suprimir estos autoanticuerpos.

Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. EsSalud.



Desde el punto de vista inmunológico, la endometriosis comparte características con la artritis reumatoide, la enfermedad de Crohn y la psoriasis, es decir, en todas ellas hay inflamación, mayor expresión de componentes de remodelación, alteración de la apoptosis y mayor presencia de citoquinas locales y/o sistémicas (adherencia de células endometriales a células mesoteliales peritoneales y a las proteínas de matriz extracelular específicas)⁸.

También hay disregulación de la apoptosis: las células endometrióticas escapan a la muerte, lo que también parece ser revertido por los GnRH_a. Se observa cómo las citoquinas TNF-alfa de los macrófagos (que están aumentados en el líquido peritoneal) activan los leucocitos inflamatorios y promueven la producción de citoquinas IL-1, IL-6 y más TNF-alfa. Inclusive se ha determinado que la IL-6 y la TNF-alfa son factores angiogénicos, necesarios para el desarrollo de la endometriosis, mientras la TNF-alfa además es citotóxica, lo que influye en la baja calidad del huevo y las tasas bajas de implantación⁹.

¿Qué hacer cuando diagnosticamos endometriosis?

Las metas en el tratamiento consisten en eliminar o mejorar los síntomas –dismenorrea, dolor pélvico no cíclico, dispareunia–, tratar la subfertilidad y obtener la regresión o eliminación de las lesiones endometrióticas.

En la presente revisión nos limitaremos al tratamiento médico de la endometriosis y su papel actual en el manejo de la infertilidad. El tratamiento en sí se dirige hacia la respuesta estrogénica de la endometriosis, de manera de inhibir o demorar su progresión, induciendo un pseudoembarazo (ej. anticonceptivos orales, progestinas) o un estado menopáusico (ej. GnRH_a)¹⁰. En la Tabla 1 observamos las drogas más utilizadas en el tratamiento de la endometriosis.

Tabla 1. Medicamentos empleados en el tratamiento médico de la endometriosis.

• Medroxiprogesterona, acetato	100 mg IM c/sem 10 a 30 mg PO/ d/2 meses
• Anticonceptivos orales	
• Metiltestosterona	10 mg PO/día
• Danazol	200 mg PO qid
• Gestinona	2,5 mg 2 veces/semana
• Agonistas de GnRH	

Progestágenos

Se oponen a los efectos de los estrógenos, al alterar la eliminación del receptor nuclear estrogénico e inducir la enzima 17 beta-hidroxiesteroide dehidrogenasa, que convierte estradiol a estrona. En dosis altas, inhiben las gonadotropinas y las hormonas ováricas, produciendo amenorrea. Los progestágenos inhiben el crecimiento del tejido endometriótico, causando decidualización inicial y eventual pseudonecrosis o atrofia. Sus efectos colaterales incluyen la ganancia de peso, retención de líquidos, cefaleas, depresión, retardo de la fertilidad.

En un estudio sobre el empleo de progestinas vs placebo en el tratamiento de la endometriosis, durante tres meses se administró acetato de medroxiprogesterona (MPA) 50 mg/día a 50 mujeres vs placebo en otras 50 mujeres, todas con diagnóstico histológico de endometriosis. En el grupo placebo, hubo tres embarazos durante el tratamiento y seis embarazos durante los seis meses posteriores. En el grupo MPA, no hubo embarazos durante el tratamiento y cuatro embarazos durante el seguimiento. Lo más interesante de este trabajo es que se hizo una laparoscopia de segunda exploración en todas las mujeres, encontrándose que los grados y puntajes de endometriosis en esta segunda laparoscopia mostraron reducción ($p < 0,005$) en ambos grupos¹¹⁻¹³.

Anticonceptivos orales

Los anticonceptivos orales (ACO) suprimen la LH y FSH y previenen la ovulación. Adelgazan el tejido endometrial y lo vuelven compacto. Producen la decidualización de los implantes endometriales y el menor reflujo menstrual mejora el dolor en las pacientes. Puede usarse de forma continua o cíclica (con una semana de placebo), durante seis a doce meses o indefinidamente¹⁰.

Un trabajo de interés encuentra que los ACO protegerían a la mujer del riesgo de endometriosis. Este efecto protector persiste hasta por un año después de dejarlos¹⁴. Otro trabajo comunica que los ACOs cíclicos de dosis baja no afectan significativamente la recurrencia a largo plazo de la endometriosis después de tratamiento quirúrgico, lo cual se considera sea causado por menos reflujo o por existir un estado hipoestrogénico. La demora en la recurrencia se evidencia en el análisis de tabla de vida a los 12 meses poscirugía, pero sin que existan diferencias significativas a los 24 y 36 meses¹⁵.



Danazol

El danazol es un derivado sintético de la 17alfa-etinil-testosterona. Interactúa con los receptores de andrógenos y de progesterona. Inhibe la secreción de gonadotropinas hipofisiarias y enzimas esteroideogénicas, lo que resulta en aciclicidad menstrual. Reduce las proteínas transportadoras de hormonas sexuales (SHBGs), lo que aumenta la testosterona libre, ocasionando efectos androgénicos, como acné e hirsutismo.

En la endometriosis, el danazol produce hipoestrogenismo hiperandrogénico, que inhibe el crecimiento de los implantes endometriósicos. La atrofia endometrial disminuiría el dolor¹⁶⁻¹⁹.

Además, el danazol reduce los niveles de TNF-alfa ($p < ,01$) y de sCD8 ($p < ,001$)²⁰ e inhibe la expresión del potente factor quimiotáctico y activador de monocitos, producido por las células endometriales ectópicas²¹.

Todos los que trabajamos en infertilidad conocemos los efectos secundarios del danazol en las usuarias, tales como el aumento de peso (4 a 5 kg), bochornos, cambios de conducta, depresión, calambres, disminución del tamaño de las mamas, disminución del HDL (50%) y aumento del LDL y enzimas hepáticas. Alrededor de 85% de las pacientes experimenta molestias y al menos 10% deja el tratamiento por ello.

El danazol es administrado 400 a 800 mg diarios por 6 meses, hasta por 9 meses, habiendo respuesta favorable en 84 a 92%, lo que dura unos 6 meses. Los síntomas recurren en 4 a 12 meses de terminado el tratamiento en alrededor de 50% de los casos.

El anillo de danazol vaginal parece ser efectivo en el tratamiento de la endometriosis severa, mientras evita los efectos androgénicos^{19,22}.

Agonistas del factor liberador de gonadotropinas (GnRHa)

Los GnRHa inhiben la secreción de gonadotropinas, produciendo un efecto hipoestrogénico. La dosis de leuprolida es 3,75 mg IM/mensual. La goserelina se administra 3,6 mg SC cada 28 días, y el aerosol de nafarelina nasal se emplea dos veces al día.

La respuesta es similar a la del danazol; en 90% de las pacientes mejora el dolor. Sin embargo, los GnRHa producen osteopenia, la que es reversible. Un problema en infertilidad es que la tasa de embarazos es igual a cuando no se da tratamiento^{19,23,24}.

Con la nafarelina se pierde la menor cantidad de masa ósea. La noretisterona 1,2 mg reduce los bochornos y controla el sangrado. Los estrógenos conjugados equinos 0,625 mg y la tibolona 2,5 mg protegen, al menos temporalmente, la pérdida ósea²⁵⁻²⁸.

Se encuentra inmunomodulación con el empleo de GnRHa en la endometriosis. Se observa aumento en la cantidad de células NK y mayor actividad mitogénica del linfocito-T. Ello puede ser un efecto directo del GnRHa o una consecuencia de la depresión de E2 por el GnRHa²⁹.

También, los GnRHa modifican la sensibilidad del endometrio endometriósico a la apoptosis espontánea. A su vez, pueden liberar a las células endometriales de la resistencia a la apoptosis, con menor sobrevida y crecimiento^{30,31}.

Con relación a fertilidad en la endometriosis, un estudio en 89 mujeres poslaparoscopia, en los siguientes 6 a 36 meses 33% gestó con GnRHa y 40% sin tratamiento. El dolor pélvico moderado/severo recurrió en 23% con GnRHa y 24% sin tratamiento. Se concluyó en este trabajo que los GnRHa de rutina administrados 3 meses en el postoperatorio no mejoran los resultados en la endometriosis estadio III-IV³².

También se ha hallado que la buserelina 0,1 a 10 ng/mL no tiene efecto significativo sobre la expresión de quimiotaxis del monocito (MCP-1), mientras el danazol y la dexametasona muestran efecto inhibitorio directo y dependiente de la dosis sobre la expresión de MCP-1³³.

Se ha estudiado sobre el valor del tratamiento médico prequirúrgico en la endometriosis. Un ensayo aleatorio controlado (EAC) comparó 3 meses de tratamiento preoperatorio con GnRHa y ningún Rx en 75 mujeres con endometriosis moderada o severa. No se encontró diferencia entre los dos grupos en que se facilitara la cirugía³⁴.

En igual forma, con la idea de que el tratamiento médico preoperatorio con GnRHa o danazol puede ser de beneficio en la endometriosis severa y que el tratamiento postoperatorio con ACO, GnRHa o danazol puede ser usado en pacientes sin infertilidad y que sufren de dolor severo, se revisó EACs, concluyéndose que el tratamiento médico postoperatorio puede, a lo mucho, demorar, y no prevenir, la recurrencia de endometriosis¹⁵.



Debido a que el tratamiento con GnRHa está limitado a unos 6 meses, los gestágenos (como el linestrenol) podrían ser usados como segunda línea para el tratamiento a largo plazo y continuo en la endometriosis, de manera de mantener el efecto benéfico primario de los GnRHa en pacientes que han completado sus familias³⁵.

Desafortunadamente, tanto con el empleo de danazol como de leuprolida en el tratamiento de la endometriosis, se ha encontrado aumento del peso ($p < ,001$) y aumento de la leptina sérica. El mecanismo del aumento de la leptina no es claro, pudiera ser por alteración del eje adipogonadal. El hiperandrogenismo puede inducir resistencia a la leptina. Pero, el aumento del peso por aumento del número de receptores de leptina, puede contribuir a la resistencia de leptina, fuera del hiperandrogenismo³⁶.

Búsqueda de evidencia clínica

Debido a los hallazgos discordantes sobre los efectos del tratamiento médico de la endometriosis, se ha hecho un estudio de revisiones sistemáticas, bases de datos, 30 revistas, listas de referencia, resúmenes, contacto a compañías farmacéuticas. La estrategia de búsqueda y la base de datos fueron del Grupo de Trastornos Menstruales y Subfertilidad de la Biblioteca Cochrane³⁷.

Se incluyó todos los ensayos aleatorios controlados (EAC) con criterios de inclusión (endometriosis diagnosticada por laparoscopia o laparotomía, en asociación con dismenorrea, dispareunia, otros tipos de dolor pélvico o infertilidad) y sus resultados clínicos. No se incluyó estudios de tecnología de reproducción asistida

Todos los tratamientos hormonales, con excepción de la hidrogesterona, redujeron el dolor atribuido a la endometriosis. Un pequeño EAC no encontró evidencia que el tratamiento hormonal mejorara la fertilidad. El tratamiento 6 meses postoperatorio con GnRHa o danazol + MPA redujo el dolor y la recurrencia mejor que el grupo placebo. Pero, no hubo evidencia de un efecto significativo de los GnRHa postoperatorios en la fertilidad.

En otra evaluación, la revisión sistemática (1996) identificó cuatro EACs en 244 mujeres, en los que se había comparado tratamiento de 6 meses con danazol, MPA o GnRHa vs placebo. No se encontró evidencia de un efecto positivo sobre la probabilidad de embarazo (OR 0,83; IC 95% 0,50 a 1,39)³⁸.

En mujeres con tratamiento médico poscirugía, dos ensayos evaluaron la fertilidad ($n=65$, $n=269$) y no encontraron diferencia en las tasas de embarazo o el tiempo de concepción^{39,40}.

Además, en el tratamiento médico de la endometriosis hay efectos colaterales (Tabla 2).

Se puede decir, entonces, que el tratamiento médico probablemente no remueve los implantes, sino que sólo los suprime. Puede mejorar los síntomas (80 a 85%), pero no la enfermedad; la enfermedad recurre a pesar de la mejoría de los síntomas⁴¹.

A esto hay que añadir que, las mujeres con endometriosis III/IV tienen reserva ovárica relativamente disminuida, lo que no se observa en los estadios I/II. Hay pérdida progresiva de la reserva ovárica en las mujeres con estadios crecientes de endometriosis, independientemente de la edad⁴²

Tabla 2. Efectos colaterales del tratamiento médico de la endometriosis.

Medicamento	Efectos colaterales
<ul style="list-style-type: none"> • Antiinflamatorios no esteroides (diclofenaco, ibuprofén, ácido mefenámico) • Pogestágenos (didrogesterona, medroxiprogesterona, noretisterona) 	<ul style="list-style-type: none"> Irritación gástrica Distensión abdominal, retención de líquidos, mastodinia, náusea
<ul style="list-style-type: none"> • Andrógenos sintéticos (danazol, gestrinona) 	<ul style="list-style-type: none"> Seborrea, acné, aumento de peso, calambres, síntomas menopáusicos
<ul style="list-style-type: none"> • Estrógenos + progestágenos • GnRHa (buserelina, goserelina, leuprorelina, nafarelina, triptorelina) • GnRHa + TRH (continua/secuencial) o tibolona 	<ul style="list-style-type: none"> Similar a los ACOs Síntomas menopáusicos (incluso osteoporosis) Menos efectos colaterales que cuando se emplea GnRHa solo



¿Cuál ha sido el tratamiento de la endometriosis en los últimos 10 años?

Se ha encontrado que la resección laparoscópica es la más exitosa en todo estadio de endometriosis. Se debe emplear la laparotomía en los casos necesarios. Sólo se realizará observación en las mujeres jóvenes con endometriosis mínima/leve⁴³.

La supresión hormonal sólo será administrada en la enfermedad severa/extensa, y posiblemente antes de pasar a la FIV o GIFT.

Se empleará citrato de clomifeno o gonadotropinas e inseminación intrauterina concomitante en la endometriosis mínima/leve, y se indicará FIV y GIFT ante la falla de los otros tratamientos, en la edad avanzada, infertilidad prolongada y/o en la infertilidad multifactorial.

¿Cuál es el futuro?

El futuro estará en un estudio más preciso de la histopatología, a nivel molecular, especialmente del tejido celómico; el empleo de marcadores, la inmunología, endocrinología, biología del líquido peritoneal, el empleo de antiprogesterona RU-486, antagonistas de la GnRH, anillos vaginales medicados, inhibidores de enzimas esteroideogénicas, terapias anti-TNF, interferón alfa-2b, abarelix.

Entre las terapias anti-TNF-alfa, se postula el empleo de la pentoxifilina, leflunomida, etacerecept, infliximab, proteína-1 recombinante ligadora de hTNF^{8,44}.

La pentoxifilina (*Trental*) es una metilxantina que actúa como inhibidor de la fosfodiesterasa. Se emplea en la microcirculación regional defectuosa. Se observa que reduce el implante endometriótico, independientemente de la acción esteroide. Reduce la producción y acción de citoquinas TNF-alfa, al aumentar el AMP cíclico intracelular. Se administra en cápsulas de 400 mg dos a tres veces al día.

La leflunomida (*Arava*) es un derivado isoxazol, que previene la proliferación de linfocitos estimulados por mitógeno; de esta manera prolonga la supervivencia de los injertos. Es un compuesto anti-TNF-alfa. Se administra una tableta de 100 mg por tres días, luego 20 mg/día.

El etacerecept (*Enbrel*) se emplea como tratamiento anticitoquina para la artritis reumatoide. Tiene

unión específica con el TNF e inhibe sus efectos biológicos. Se emplea 25 mg, dos veces al día, inyección subcutánea. Hay que tener presente las reacciones alérgicas, infecciones respiratorias, cefalea, defensa contra infecciones y cáncer.

El infliximab (*Remicade*) se emplea en el tratamiento de la artritis reumatoide y la enfermedad de Crohn. Es un anticuerpo monoclonal quimérico que se une a TNF-alfa. Disminuye los mediadores inflamatorios, la migración de leucocitos. Puede provocar anticuerpos a infliximab y anticuerpos antinucleares a ADN, lo que disminuye al asociarlo al metotrexato.

Con la proteína-1 recombinante ligadora de hTNF (r-hTBP-1), se ha considerado la neutralización de THK-alfa con TBP-1, lo que puede reducir la inflamación e inhibir el desarrollo de las lesiones endometrióticas. En monos baboon, la r-hTBP-1 inhibe el desarrollo de lesiones y adherencias endometrióticas. Podría ser efectiva en la prevención y tratamiento de la endometriosis⁴⁴.

El interferón alfa-2b inhibe el crecimiento y la síntesis de ADN de las células de endometrioma en cultivo⁴⁵.

Mientras tanto, el abarelix (PPI-149) es antagonista de LHRH, empleado para el tratamiento potencial del cáncer de próstata, cáncer de mama y trastornos hormonales. Ha entrado a ensayos clínicos fase III para cáncer de próstata que responde hormonalmente. Una fórmula de liberación sostenida está en fase I/II para el tratamiento de la endometriosis⁴⁶.

Podemos concluir que el tratamiento médico tiene un papel en el manejo del dolor de la paciente con endometriosis. En cambio, en la infertilidad el tratamiento médico no ha demostrado efectos favorables y, más bien, ha mostrado efectos secundarios inmediatos y mediatos, que inhiben a un grupo de mujeres a continuar su empleo. Por otro lado, hay la esperanza que los nuevos medicamentos en fases de experimentación para el tratamiento inmunomodulador de la endometriosis pudieran tener un papel, todavía no precisado clínicamente, y al que debemos estar atentos, en el afán de ayudar a la mujer con problemas en la reproducción.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Pacheco J. Actualización sobre endometriosis. *Ginecol Obstet (Perú)* 1999;45(4):235-48.
- Pacheco J. Endometriosis. Papel del tratamiento médico en la endometriosis asociada a infertilidad. Conferencia presentada en el XXIX Congreso Chileno de Obstetricia y Ginecología, Santiago de Chile, noviembre 2001.
- Osteen KG, Sierra-Rivera E. Does disruption of immune and endocrine systems by environmental toxins contribute to development of endometriosis?. *Sem Reprod Endocrinol* 1997; 15(3):301-8.
- Fujishita A et al. *Fertil Steril* 1997;67:856-64.
- Weil SJ et al. *Fertil Steril* 1997;67:865-9.
- Arici A, Oral E, Attar E, Tazuke SI, Olive DL. Monocyte chemotactic protein-1 concentration in peritoneal fluid of women with endometriosis and its modulation of expression in mesothelial cells. *Fertil Steril* 1997;67(6):1065-72.
- Garzetti GG, Ciavattini A, Provinciali M, Amati M, Muzzioli M, Governa M. Decrease in peripheral blood polymorphonuclear leukocyte chemotactic index in endometriosis: role of prostaglandin E2 release. *Obstet Gynecol* 1998;91(1):25-9.
- Nothnick WB. Treating endometriosis as an autoimmune disease. *Fertil Steril* 2001 Aug;76(2):223-31.
- Bedaivy MA, Falcone T, Goldberg JM, Attaran M, Nelson DR, Sharma RK. Systemic cytokine production in endometriosis patients: prospective controlled study. *Fertil Steril* 2001;76(3S):S150.
- Minjarez DA, Schlaiff WD. Current reproductive endocrinology. Update on the medical treatment of endometriosis. *Obstetrics and Gynecology Clinics* 2000;27(3):September.
- Harrison RF, Barry-Kinsella C. Efficacy of medroxyprogesterone treatment in infertile women with endometriosis: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Fertil Steril* 2000; 74:24-30.
- Vercellini P, Cortesi I, Crisgnani PG. Progestins for symptomatic endometriosis: a critical analysis of the evidence. *Fertil Steril* 1997;68:393-401.
- Okada H, Nakajima T, Yoshimura T, Yasuda K, et al. The inhibitory effect of dienogest, a synthetic steroid, on the growth of human endometrial stromal cells in vitro. *Mol Hum Reprod* 2001 Apr;7(4):341-7.
- Vercellini P, Trespidi L, DeGiorgi O, Cortesi I, Parazzini F, Crisgnani PG. Endometriosis and pelvic pain: relation to disease stage and localization. *Fertil Steril* 1996; 65: 299-304.
- Muzii L, Marana R, Caruana P, Catalano GF, Margutti F, Panici PB. Postoperative administration of monophasic combined oral contraceptives after laparoscopic treatment of ovarian endometriomas: A prospective, randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:588-92.
- Barbieri RL, Evans S, Kistner RW. Danazol in the treatment of endometriosis: analysis of 100 cases with a 4-year follow-up. *Fertil Steril* 1982;37:737-46.
- Dowsett M, Forbes KL, Rose GL, Mudge JE, Jeffcoate SL. A comparison of the effects of danazol and gestrinone on testosterone binding to sex hormone binding globulin in vitro and in vivo. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1986;24:555-63.
- Buttram VC, Reiter RC, Ward J. Treatment of endometriosis with danazol: report of a 6-year prospective study. *Fertil Steril* 1985;43:353-60.
- Wellbery C. Diagnosis and treatment of endometriosis. *Am Fam Phys* 1999;60(6):October 15.
- Matalliotakis I, Neonaki M, Zolindaki A, Hassan E, Georgoulas V, Koumantakis E. Changes in immunologic variables (TNF- α , sCD8 and sCD4) during danazol treatment in patients with endometriosis. *Int J Fertil Womens Med* 1997; 42(3): 211-4.
- Jolicoeur C, Lemay A, Akoum A. Comparative effect of danazol and a GnRH agonist on monocyte chemotactic protein-1 expression by endometriotic cells. *Am J Reprod Immunol* 2001 Feb;45(2):86-93.
- Igarashi M, Iizuka M, Abe Y, et al. Novel vaginal danazol ring therapy for pelvic endometriosis, in particular deeply infiltrating endometriosis. *Hum Reprod* 1998;13:1952.
- Kiesel L, Schweppe KW, Sillem M, Siebzehrubel E. Should add-back therapy for endometriosis be deferred for optimal results? *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103(14 suppl):15-7.
- Moghissi KS. Add-back therapy in the treatment of endometriosis: the North American experience. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103(14 suppl):14.
- Agarwal SK, Hamrang C, et al. *J Reprod Med* 1997 Jul; 42(7): 413-23.
- Bergqvist A, Jacobson J, Harris S. *Gynecol Endocrinol* 1997; 11(3):187-94.
- Hornstein MD, Surrey ES, et al. *Obstet Gynecol* 1998; 91(1): 16-24.
- Taskin O, Yalcinoglu AI, Kucuk S, Uryan I, et al. *Fertil Steril*. 1997 Jan; 67(1): 40-5.
- Hsu CC, Lin YS, Wang S, Huang K. Immunomodulation in women with endometriosis receiving GnRH agonist. *Obstet Gynecol* 1997;89:993-8.
- Imai A, Takagi A, Tamaya T. Gonadotropin-releasing hormone analog repairs reduced endometrial cell apoptosis in endometriosis in vitro. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182(5):1142-6.
- Chen E, Au H, Sheen T, Wang R, Yang P, Tzeng C. Apoptosis and expression of Mcl-1, Bcl-2, and Bax in human endometriotic tissues following gonadotropin releasing hormone analog treatment. *ASRM 57th Annual Meeting*, Oct 2001. *Fertil Steril* 2001;76(3S):S151.
- Busacca M, Somigliana E, Bianchi S, De Marinis S, Calia C, Candiani M, Vignali M. Post-operative GnRH analogue treatment after conservative surgery for symptomatic endometriosis stage III-IV: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2001 Nov;16(11):2399-402.
- Boucher A, Lemay A, Akoum A. Effect of hormonal agents on monocyte chemotactic protein-1 expression by endometrial epithelial cells of women with endometriosis. *Fertil Steril* 2000 Nov;74(5):969-75.
- Audebert A, Descampes P, Marret H, Ory-Lavallee L, Baillieu F, Hamamah S. Pre or post operative medical treatment with nafarelin in stage III-IV endometriosis: a French multicentered study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998;79:145-8.
- Regidor PA, Regidor M, Schmidt M, Ruwe B, Lubben G, Fortig P, Kienle E, Schindler AE. Prospective randomized study comparing the GnRH-agonist leuporelin acetate and the gestagen lynestrenol in the treatment of severe endometriosis. *Gynecol Endocrinol* 2001 Jun;15(3):202-9.
- Matalliotakis IM, Koumantaki IG, Neonaki MA, Goumenou AG, Koumantakis GE, Kyriakou DS, Koumantakis EE. Increase in serum leptin concentrations among women with endometriosis during danazol and leuprolide depot treatments. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:58-62.
- Farquhar CM. Endometriosis. Clinical review. Extracts from "Clinical Evidence". *BMJ* 2000;320:1449-52.
- Hughes E, Fedorkow D, Collins J. Ovulation suppression versus placebo in the treatment of endometriosis. En: *Cochrane Library*. Issue 3. Oxford: Update Software, 1999.
- 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.
- Vercellini P, Crosignani PG, Fadini R, Radici E, Belloni C, Sismondi P. A gonadotrophin-releasing hormone agonist compared with expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:672-7.
- Prentice A. Endometriosis. Clinical review. *BMJ* 2001;323:93-5.
- Hock DL, Sharafi K, Dagostino L, Kemmann E, Seifer DB. Contribution of diminished ovarian reserve to hypofertility associated with endometriosis. *J Reprod Med* 2001 Jan;46(1):7-10.
- Adamson GD. Treatment of endometriosis-associated infertility. *Semin Reprod Endocrinol* 1997; 15(3): 263-71.
- D'Hooghe TM, Cuneo S, Nugent N, Chai D, Deer F, Mwenda J. Recombinant human THK binding protein-1 (rhTBP-1) inhibits the development of endometriosis in baboons: a prospective, randomized, placebo- and drug-controlled study. Prize Paper *ASRM 57th Annual Meeting*, Oct 2001. *Fertil Steril* 2001;76(3S):S1.
- Badawy SZ, Etman A, Cuenca V, Montante A, Kaufman L. Effect of interferon alpha-2b on endometrioma cells in vitro. *Obstet Gynecol* 2001 Sep;98(3):417-20.
- Doehn C, Jocham D. Technology evaluation: Abarelix, Praecis pharmaceuticals. *Curr Opin Mol Ther* 2000 Oct;2(5):579-85.