



UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL DE LA MUJER

ESTUDIO COMPARATIVO EN EL TRATAMIENTO MÉDICO DE LA  
ENDOMETRIOSIS CON GNRH Y DANAZOL.

TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN  
GINECOOBSTETRICIA.

PRESENTA: Dr. ARMANDO PIÑA ALONSO.

ASESOR DE TESIS: Dra. Maria De Lourdes Martínez

MEXICO D.F. 2006.



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## ***DEDICATORIA***

A mis padres, que siempre me han dado la confianza para seguir adelante y a los que les debo lo que soy, gracias.

A Gil, Marthita, Lulu, Fer, Tana, Gerard que todos días de asueto me reciben en casa con los brazos abiertos, y me hacen ser mejor cada día.

A Miguel, Manuel, Ángel, David, Susana, Guadalupe, Perla, Militza, Alejandra, Madai, Leticia por el apoyo en los momentos difíciles, y hacer mas fácil este camino.

Al Dr. Sedeño Gracias por todo.

Al Dr. Llanos, Dra. López y personal del Hospital de la Mujer de Morelia mi segunda Alma Mater.

De nuestra incapacidad para dejar en paz;  
del gran fervor por lo nuevo y el desagrado  
por lo antiguo; de anteponer el conocimiento  
a la sabiduría, la ciencia al arte y la habilidad  
al sentido común; de tratar a los pacientes  
como casos y de hacer que la curación de  
la enfermedad sea mas penosa que el  
sufrimiento de la misma, Líbranos Dios Mío.

Sir Robert Hutchison.

## INDICE

CAPITULO	PAGINA
Antecedentes	5
Definición	5
Epidemiología	5
Teorías	5
Presentacion clinica	6
Diagnostico	8
Tratamiento	10
Tratamiento medico	11
Anticonceptivos orales	11
Progestagenos	11
Danazol	12
Antragonistas de GNRH	12
Tratamiento quirurgico	13
Tratamiento medico y quirurgico	13
Resultados de embaazo	13
Pregunta de investigación	15
Justificación	15
Hipótesis	15
Objetivo general	15
Objetivos especificos	15
Metodología	16
Descripción del estudio	16
Universo y muestra	16
Criterios de inclusión	16
Criterios de exclusión	17
Criterios de eliminación	17
Variables	17
Variable independiente	17
Variable dependiente	18
Variable de control	18
Resultados	19
Analisis de resultados	20
Conclusiones	21
Graficas	22
Bibliografía	39

## ANTECEDENTES.

### Definición:

La presencia de tejido endometrial, glándulas, estroma o ambas, fuera de la cavidad endometrial se denomina endometriosis. Como el tejido endometrial ectópico contiene receptores para estrógenos, progestágenos y andrógenos, responde de manera similar aunque no idéntica a las influencias hormonales endógenas y exógenas. Cuando el tejido endometriósico se encuentra en la musculatura uterina con frecuencia se demuestra conexión con la cavidad endometrial y a esto se le denomina adenomiosis, entidad clínicamente distinta, con pronóstico y manejo diferente.(1,2)

De acuerdo con el tejido que afecte, la endometriosis parece constituir una enfermedad distinta ya que en peritoneo se manifiesta con lesiones varias, pigmentadas o no, además de adherencias. En ovarios son frecuentes los endometriomas, tumoraciones quísticas que no responden a tratamiento médico y requieren tratamiento quirúrgico. (1)

### Epidemiología:

Es difícil establecer con exactitud la prevalencia de la endometriosis pues muchas pacientes no son sometidas a tratamiento laparoscópico ante la sospecha clínica de endometriosis. Las tasas comunicadas varían extraordinariamente, según los grupos de mujeres estudiadas y el método empleado para realizar el diagnóstico.

Cerca de 1.7 a 5.6 millones de mujeres norteamericanas tienen endometriosis y, aproximadamente 400,000 histerectomías realizadas anualmente en ese país son practicadas por esta enfermedad. La prevalencia general en la población infértil es de 20-40%, en pacientes con dolor pélvico crónico de 70-90%, en mujeres con laparotomía por causa ginecológicas del 10-50%, 50% en pacientes con dismenorrea, y en 2-5% en pacientes sometidas a esterilización tubaria.(1,2,8)

### Teorías:

La etiología de la endometriosis no está aun bien definida, continua como un tema controversial. Predisposición genética, toxinas del ambiente, factores hormonales y deficiencia inmune posiblemente son considerados como factores que contribuyen en la patogénesis de la enfermedad.

Existen numerosas teorías que intentan explicar la génesis de la endometriosis, desde 1920 se intentó explicar la misma y es la teoría del flujo retrogrado en la actualidad la más aceptada. Sampson defendió la teoría implantativa o de flujo retrogrado. La menstruación retrograda es una condición fisiológica común en

mujeres con trompas permeables y ocurre en cerca del 90% de las mujeres que menstrúan regularmente; sin embargo, la endometriosis afecta solo al 10% de las mujeres en edad reproductiva. Es improbable que la sola presencia de sangre menstrual o de células endometriales pueda contribuir a una respuesta antigénica o al desarrollo de endometriosis. Se ha postulado que las pacientes con endometriosis tienen alterados los mecanismos de defensa contra las células ectópicas, que hay importantes diferencias a nivel molecular o ambas situaciones.(2)

La segunda teoría, de la metaplasia celómica, propone la existencia de células totipotenciales capaces de transformarse en células endometriales, es atractiva ya que explica algunos raros casos de endometriosis como la presencia en pacientes que nunca han menstruado (ejemplo el síndrome de Rokitansky-Kuster-Hauser) y aun la más rara ocurrencia de esta enfermedad en hombres.(2)

La tercera teoría, embriogénica o por duplicación de los conductos de Müller, propone la existencia en la cavidad peritoneal de restos embrionarios que se incorporan dentro del peritoneo como células endometriales.(2)

Por último la teoría inmunológica, aduciendo que la endometriosis tiene una deficiencia inmune que lleva a una inapropiada remoción de las células endometriales en la cavidad pélvica. Las pacientes con endometriosis frecuentemente sufren de enfermedades inflamatorias autoinmunes y comparten muchas similitudes con ellas como en el caso de artritis reumatoide, enfermedad de Chron y psoriasis.(2)

#### Presentación clínica.

Se presenta principalmente en la época reproductiva, con mayor incidencia en la cuarta década de la vida. Se insiste en la relación de factores socioeconómicos elevados, así como el nivel intelectual y profesional. Mas frecuentemente en solteras de 35 años y postergación del embarazo, periodos intergenésicos largos. Trastornos menstruales como ciclos cortos, abundantes y de mayor duración.(3)

Las manifestaciones más frecuentes de la endometriosis del aparato genital son: dismenorrea, dispareunia, esterilidad y dolor pélvico crónico. Dependiendo de otros sitios afectados como el tubo digestivo o el aparato urinario, los síntomas y signos pueden variar. El cuadro clínico depende de la localización y a veces de la extensión de la enfermedad, sin embargo la gravedad de los síntomas no tiene correlación directa con la extensión de la enfermedad.(3,4)

Es característico que la dismenorrea se inicie varios días antes y continúe hasta el inicio de la menstruación o durante ella. Las pacientes suelen

permanecer sintomáticas durante muchos ciclos; al principio la dismenorrea es leve pero se hace progresivamente mas intensa en los ciclos siguientes. El dolor se caracteriza por ser sordo y persistente en el hipogastrio, la pelvis y el dorso, con irradiación ocasional a las extremidades.(4)

El dolor asociado a la endometriosis es de los trastornos más problemáticos, puede encontrarse hasta en 60% de las mujeres con dismenorrea y 40 a 50% de aquellas con malestar pélvico o dispareunia (5). A pesar de su alta prevalencia, el diagnóstico suele retrasarse por la necesidad de confirmación quirúrgica y cuando se inicia el tratamiento este solo suele lograr un éxito parcial. Con frecuencia se intentan varios esquemas terapéuticos con tolerancia y rechazo en grados diversos.

Los parámetros objetivos de respuesta al tratamiento incluyen la laparoscopia de segunda mirada para valorar cambios en las lesiones endometriósicas. Lo clásico es hallar una disminución de la etapa de la endometriosis. Aunque a menudo utilizado en estudios científicos, ese método casi nunca es apropiado en la práctica clínica y también puede ser confuso. Esta bien establecido que no hay correlación entre la sintomatología dolorosa y el número de lesiones endometriósicas. Puede haber diferencias en el tamaño y en número de lesiones con base en la variación del observador y el momento con respecto al ciclo menstrual. Algunos tratamientos pueden dar beneficio sustancial a la paciente sin que ocurra disminución del tamaño o número de las lesiones. Aunque la intervención quirúrgica tiene participación en el diagnóstico de la endometriosis, no constituye un método práctico para vigilar el éxito del tratamiento. El punto de vista de la paciente es más importante, pudiese medirse en múltiples formas y ser amplio. El principal tratamiento en todos los tratamientos médicos de la endometriosis es la frecuencia e intensidad de los efectos secundarios.(5)

Una vez que se confirma el diagnóstico de dolor relacionado con la endometriosis se cuenta con un amplio armamento de tratamientos médicos.(5)

Como la endometriosis se acompaña frecuentemente con infertilidad son muchos los autores que han intentado explicar la causa de esto; algunos incluyen alteración en el desarrollo folicular, disfunción ovulatoria, fertilización inadecuada, fagocitosis de los espermatozoides, implantación defectuosa, defectos de la fase lútea, inhibición temprana en el desarrollo del embrión, alteraciones inmunológicas.(1,4)

En los estadios tempranos de la enfermedad la laparoscopia revela las lesiones clásicas descritas como “quemadura de pólvora”. Las lesiones pueden presentarse sobre la superficie del peritoneo como petequias, ampollas, quistes o nódulos. En los estadios mas avanzados las lesiones suelen manifestarse como cicatrices y adherencias.(6)

## Diagnóstico

El diagnóstico de endometriosis se basa en la identificación histopatológica de glándulas y estroma endometriales ectópicos. La proliferación desordenada del músculo liso es también componente usual de las lesiones endometriales (7). La endometriosis profunda que se encuentra en el exterior de los conductos de Müller, se caracteriza por hiperplasia fibromuscular y la formación de nódulos adenomióticos y microendometriomas. Por otro lado, la endometriosis peritoneal y ovárica se caracteriza por la presencia de hemorragia crónica que da lugar a la formación de ampollas hemorrágicas, fibrosis, adherencias y endometriomas ováricos. La endometriosis se caracteriza además por alteraciones de la respuesta inmunitaria celular, inflamación, neoangiogénesis y disfunciones ováricas y uterinas, estas observaciones indican que la enfermedad representa un trastorno fundamental que afecta a todo el aparato reproductor.(7)

La investigación clínica y básica en la endometriosis se ha visto muy obstaculizada por la falta de técnicas diagnósticas incruentas precisas. La Ultrasonografía transvaginal, las imágenes por resonancia magnética y los marcadores séricos y endometriales tiene posibilidad de facilitar el diagnóstico y pueden ser útiles en la vigilancia de la evolución. (Hay todo un capítulo de una clínica que describe estos métodos).(7)

El diagnóstico definitivo de la endometriosis requiere la práctica de un procedimiento quirúrgico bien sea laparoscopia o laparotomía, con la toma de biopsia para la confirmación de este, ya que el diagnóstico visual puede ser errado hasta en una de cada 5 pacientes; dicho de otra forma, existe correlación entre el diagnóstico visual y los resultados de histopatología en el 80% de los casos.(6,9,10)

La laparoscopia es la técnica ideal para el diagnóstico de endometriosis. La técnica de la doble punción es preferible a la punción única por la posibilidad de manipular y observar cada órgano pélvico desde ángulos diferentes.

El tiempo óptimo para la realización de la laparoscopia depende de las anormalidades que se investiguen. Durante la fase folicular del ciclo, puede tenerse la posibilidad de no interrumpir un embarazo y que el endometrio no ha crecido para obstruir las trompas de Falopio, lo cual interviene con la insuflación o la hidrotubación. Por otro lado si la misma se realiza durante la fase lútea se obtiene información valiosa acerca de la ovulación, no sólo del estigma de la ovulación, sino que en el líquido peritoneal puede evaluarse volumen, macrófagos, concentración de esteroides, prostaglandinas, citocinas, etc. En el período perimenstrual aumentan las posibilidades de identificar lesiones mínimas debido a su aspecto hipervascularizado, hemorrágico, equimótico, etc.(6,9)

La evaluación laparoscópica debe ser sistemática, y anotar hallazgos, con base a ello decidir estadio de la enfermedad; esto se requiere aunque se realice video grabación de la intervención. Los oviductos y ovarios deben movilizarse para asegurar que no hay endometriosis o adherencias entre ellos, o en los ovarios y su superficie peritoneal, es frecuente que adhiere y fija el ovario a la superficie peritoneal posterior, por lo que la fosita ovárica amerita inspección. (10)

La punción y aspiración de los ovarios crecidos es útil para diagnosticar endometriomas y evitar clasificar como un estadio temprano de la enfermedad a uno más avanzado. El examen de los ligamentos úterosacros incluye la evaluación de su consistencia mediante un manipulador.

La laparoscopia es el mejor método de detección disponible, con precisión diagnóstica por la amplificación del sistema óptico, rápida recuperación, o disminución en la formación de adherencias y posibilidad de efectuar tratamiento en el mismo tiempo. Entre sus desventajas se señala que no le es posible detectar lesiones microscópicas o subperitoneales.(6)

Se requiere un mejor sistema para clasificar la endometriosis según el grado de afección de los órganos pélvicos para decidir la gravedad de la misma, pronóstico para la infertilidad, terapéutica de elección, evaluación de los resultados con diferentes modalidades terapéuticas y cantidad de tejido ovárico indemne para cuando se necesite emplear técnicas de reproducción asistida.

Las diferentes clasificaciones existentes no cumplen muy bien con estos requisitos puestos que en forma arbitraria y de acuerdo con hallazgos morfológicos con criterios variables se infieren pronósticos no siempre certeros. Entre las clasificaciones más conocidas están las de Acosta, la de Kistner, la de la Sociedad Americana de Fertilidad, ahora Sociedad Americana de Medicina de la Reproducción, con la última clasificación revisada en 1996. Quizá, esta sea la más utilizada en el momento actual e incluye fotos a color para diagnóstico de lesiones típicas y atípicas, y aunque emplea un puntaje para dividir a la enfermedad en cuatro estadios o grados de acuerdo con el estadio de las zonas endometriósicas y de las características de las adherencias, dista de ser fácil de utilizar y requiere de modificaciones que la hagan más práctica y útil.(6)

La siguiente es la clasificación de la severidad de la endometriosis de la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva:

Estadio I (Lesión mínima). 1 A 5 puntos.

Estadio II (Compromiso leve). 6 a 15 puntos.

Estadio III (Compromiso moderado). 16 a 40 puntos.

Estadio IV (Compromiso severo). Más de 40 puntos.

	<b>ENDOMETRIOSIS</b>	<b>&lt;1 cm</b>	<b>1-3 cm</b>	<b>&gt; 3 cm</b>
<b>PERITONEO</b>	Superficial	1	2	4
	Profunda	2	4	6
<b>OVARIO</b>	D Superficial	1	2	4
	Profunda	4	16	20
	I Superficial	1	2	4
	Profunda	4	16	20
	Obliteración del fondo de saco posterior	Parcial 4	Completa 40	
	<b>ADHERENCIAS</b>	<b>&lt;1/3 incluido</b>	<b>1/3 a 2/3</b>	<b>&gt;2/3 incluidos</b>
<b>OVARIO</b>	D Laxas	1	2	4
	Densas	4	8	16
	I Laxas	1	2	4
	Densas	4	8	16
<b>TROMPA</b>	D Laxas	1	2	4
	Densas	4*	8*	16
	I Laxas	1	2	4
	Densas	4*	8*	16

\*Si la fimbria esta incluida completamente, cambiar la puntuación asignada a 16.

## TRATAMIENTO.

El manejo de la endometriosis implica reconocer que es una enfermedad crónica y progresiva, que amerita tratamiento aunque no se desee fertilidad, por que el avance de la misma origina complicaciones graves, siendo las más frecuentes las intestinales y urinarias. Las opciones de tratamiento se deben discutir con la paciente y la pareja, quienes deben comprender que sin cirugía radical ablativa las recidivas son frecuentes y que los tratamientos conservadores médicos y quirúrgicos se justifican por sus buenos resultados en lo relativo a tasas de embarazo.

La terapéutica se planea de acuerdo con los deseos de la paciente de lograr un embarazo, a la presencia o no de dolor, tumoraciones pélvicas, sangrados genitales anormales y dispareunia.

Un requisito indispensable para instituir cualquier tratamiento para endometriosis es el diagnóstico visual previo por laparoscopia o laparotomía.

Para dolor y endometriosis en grados iniciales se recomienda tratamiento médico, para estadios avanzados o con tumoraciones pélvicas la cirugía es mas recomendable. (2,3,4,6,11)

Tratamiento medico.

Los estudios placebo controlados ofrecen la mejor evidencia de la eficacia de agentes farmacológicos en el tratamiento de la endometriosis asociada con dolor. El tratamiento de la endometriosis se base en la alteración hormonal del ciclo menstrual en un intento por producir un pseudoembarazo (por medio de anticonceptivos orales), generar un estado de pseudomenopausia (utilizando agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas) o causando anovulación crónica (por medio de danazol o progestágenos).(12)

Para los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) hay un número importante de ensayos clínicos controlados en los que se evalúa su utilidad para el tratamiento de la dismenorrea primaria, pero no existen estudios de este tipo específicamente para el manejo del dolor pélvico crónico no cíclico, aunque los AINES se utilizan empíricamente como la primera línea de manejo para el dolor pélvico crónico en este tipo de pacientes.(12)

Anticonceptivos orales:

Kistner propuso un régimen conocido como pseudoembarazo que consiste en administrar los anticonceptivos orales combinados en forma continua, en un inicio con dosis alta de estrógenos y luego dosis bajas de los mismos. Se basa en la inhibición de la ovulación y el sangrado, además del efecto decidualizador de la progesterona con atrofia posterior del tejido endometriósico, durante un período de seis a nueve meses.

Representó en un inicio la mejor alternativa, ahora ya casi no se utiliza por la alta incidencia de efectos colaterales.

Se ha comunicado tasa de satisfacción para el dolor de un 60 a 70% con este tratamiento.(3,12,13)

Progestagenos:

Se utilizaron cuando existía contraindicación para el uso de estrógenos, se basa en su capacidad para inhibir la ovulación, así como decidualizar y atrofiar el endometrio. Se utilizaba acetato de medroxiprogesterona intramuscular en dosis de 100 mg cada dos semanas por cuatro dosis, seguidos de 200 mg mensual por cuatro dosis más. La principal desventaja de este esquema es la anovulación persistente después de finalizar este tratamiento, por lo que no se recomienda en pacientes con deseo de fertilidad posterior inmediata, sino en

aquellas que requieren tratamientos prolongados con el propósito de evitar el avance de la enfermedad.

Debido a que los progestágenos de depósito tienen efectos adversos como sangrados intermenstruales y a nivel del perfil lipídico, se intentaron otros esquemas de tratamiento con progestágenos vía oral con el acetato de medroxiprogesterona o el linestrol.

Sin embargo un gran avance lo representa la aparición en el mercado de la gestrinona, un derivado de la 19-nortestosterona con acción antiestrogénica, antiprogestacional y levemente androgénica. Tiene la ventaja que no requiere administración diaria sino 2.5 a 5 mg dos a tres veces a la semana.(3,12,13)

Danazol.

Es un derivado sintético de 17 etiniltestosterona cuya eficacia en el tratamiento proviene de su capacidad para aumentar los andrógenos y disminuir estrógenos. Induce atrofia endometrial dentro del útero y en sitios ectópicos. También suprime la secreción súbita de hormona luteinizante y FSH a mitad del ciclo y como resultado todas las pacientes que lo utilizan a dosis altas presentan amenorrea.(3,11,12,13)

El esquema recomendado es de 800 mg diario dividido en cuatro dosis, por seis meses. Durante su administración se recomienda protección anticonceptiva con métodos de barrera por las posibilidades de un efecto androgénico durante el embarazo. Los ciclos ovulatorios se reanudan a los 30 a 45 días de terminado el tratamiento.

Se han comunicado tasas de eficacia entre 50 y 75%, para dolor.(11)

Agonistas de la GNRH.

Producen supresión de las gonadotropinas con hipoestrogenismo posterior después de un efecto estimulante transitorio.

No hay ventaja terapéutica de un agonista de GnRH con respecto a otro. La selección de uno de ellos depende sobre todo de la vía de administración preferida.(16)

Los esquemas más recomendables son a base de acetato de leuprolida de depósito en dosis de 3.75 mg cada cuatro semanas por seis meses o el acetato de goserelina inyección subcutánea mensual de 3.6 mg o el acetato de nafarelina vía nasal en spray 200 mcg dos veces al día. Los efectos colaterales de estos agentes están causados por el hipoestrogenismo acentuado, como bochornos, osteoporosis, resequedad vaginal, cambios de carácter, cefaleas, etc.(16)

Después de la estimulación inicial, la supresión gonadotropina es mayor con los agonistas que con el danazol, sin los efectos androgénicos concomitantes de este y con tasas de embarazo similares.(11,16)

Existen otros medicamentos que se han intentado utilizar para el tratamiento médico de la endometriosis como son los antagonistas de GNRH, antiprogestagenos e inhibidores de la aromatasas, pero aún no se cuentan con los resultados esperados en estudios aleatorios que demuestren su eficacia clínica.(3,11,12,13,16)

#### Tratamiento quirúrgico.

La evaluación del efecto de los tratamientos quirúrgicos en endometriosis es difícil por que existen pocos estudios clínicos controlados, además que ninguno compara el tratamiento quirúrgico con el tratamiento médico. Tanto el tratamiento médico como el quirúrgico son efectivos para el manejo de la endometriosis, pero las ventajas de la cirugía están en evitar algunos efectos secundarios presentes en los medicamentos, además de que posiblemente tenga una menor tasa de recurrencia. Existen una gran variedad de procedimientos laparoscópicos que pueden ser practicados en una paciente con endometriosis; estos incluyen: lisis de adherencias, escisión o ablación de los implantes peritoneales, resección de los endometriomas, manejo de la endometriosis en el sistema genitourinario o gastrointestinal, restauración del fondo de saco de Douglas, sección de los ligamentos uterosacros, neurectomía presacra y el tratamiento radical que incluye la anexohisterectomía.(9)

#### Combinación de la terapia médica y quirúrgica.

Existen muy pocos estudios que han evaluado la edición del tratamiento médico posterior a la cirugía en las pacientes con endometriosis. Telimaa y colaboradores refieren que los pacientes tratados por ellos presentaron mejoría clínica y disminución del dolor cuando agregaron acetato de medroxiprogesterona; Horstein y colaboradores usaron GNRH y encontraron una disminución del número de pacientes que necesitaron retratamiento; sin embargo el nivel del dolor fue similar en ambos grupos. Los resultados hasta ahora no muestran el valor de la adición de terapia médica; sin embargo, debido a la heterogeneidad de los estudios no es posible combinarlos en un meta-análisis, por lo que son necesarios más trabajos para lograr una adecuada conclusión al respecto. (9,10,14,16)

#### Resultados de embarazos.

Además de la disminución de las características clínicas del dolor relacionado a endometriosis, se debe valorar los resultados en relación a la fertilidad.

Cuando el manejo sólo fue expectante después del diagnóstico de endometriosis se ha informado en numerosos estudios una tasa promedio de embarazo de 45%. Después del tratamiento quirúrgico como terapia para endometriosis se puede esperar una tasa de embarazo del 65% entre el primer y segundo año. En estudios de meta-análisis en los que compara tratamiento

quirúrgico con el no quirúrgico de la endometriosis asociada a infertilidad, se observó una superioridad con el manejo quirúrgico, con una tasa cruda de embarazo estimada en 38% más alta que para el tratamiento no quirúrgico. El metanálisis comparando laparoscopia y laparotomía separadamente con tratamiento no quirúrgico también mostró evidencia que favorece el manejo quirúrgico. (6,9)

Después de la introducción del enfoque para el tratamiento médico de la endometriosis, se realizaron estudios conducentes para determinar la eficacia de tratar pacientes infértiles con endometriosis. Varios estudios fueron controlados y se utilizó danazol, gestrinona y GNRH con tasas de embarazo de 28 a 76%, 60% y 50 a 70% (3,11,12,16) respectivamente en un estudio aleatorizado realizado por Harrison y colaboradores; el cual contrasta con reportes de estudios realizados por el Dr. Saavedra en Cali Colombia los cuales no demostraron un mejoramiento en la endometriosis asociada con infertilidad.

El enfoque quirúrgico o médico de la endometriosis intenta eliminar o reducir los implantes para mejorar las tasas de embarazo. En ausencia de distorsión anatómica, un posible enfoque son los tratamientos que mejoran la fecundidad sin atender los implantes endometriósicos.(15)

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

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

Un enfoque más acertado es el uso de técnicas de reproducción asistida como fertilización in Vitro (FIV), transferencia de gametos a la trompa de Falopio (GIFT), transferencia de cigotos a la trompa de Falopio (ZIFT). Estas tecnologías en general, resultan en un aumento en la tasa de fecundidad mensual, en comparación con la hiperestimulación ovárica controlada sola (13.1%). Los resultados en la Red Latinoamericana para la Reproducción Asistida mostraron una tasa de 27% por aspiración para FIV, 36% para GIFT y 27.5% para ZIFT.

## PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿El tratamiento médico en las pacientes con diagnóstico de endometriosis mejora el cuadro clínico, disminuye el tamaño y número de implantes endometriósicos encontrados en cirugía laparoscópica, además de mejorar la tasa de embarazo?

## JUSTIFICACIÓN.

La endometriosis es una enfermedad crónica que representa un problema relevante de salud pública por las serias repercusiones en la salud y función reproductiva. Es uno de los cambios patológicos más frecuentes en la ginecología que afecta un gran número de mujeres en edad fértil. Su tratamiento se enfoca en la resolución de dos de sus principales síntomas: el dolor y la infertilidad. Estudios clínicos han mostrado que el manejo médico es superior al placebo en el tratamiento de la endometriosis, sin embargo ninguna terapia médica parece ser mejor que otra.

Es así que, la evaluación de las pacientes con tratamiento médico por endometriosis, y su evolución nos permitirá elegir aquel con mejores resultados en la mejoría de la presentación clínica y de fertilidad.

## HIPÓTESIS.

Los resultados con el tratamiento médico de la endometriosis nos permitirá elegir aquel con mejores resultados clínicos y de fertilidad.

## OBJETIVOS GENERAL.

Conocer cual tratamiento médico utilizado para la endometriosis mejora el cuadro clínico

## OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

Revisar los hallazgos laparoscópicos encontrados en una segunda mirada después del tratamiento médico en pacientes con endometriosis.

Comparar la respuesta clínica de Danazol y análogos de GnRH.

Conocer cual tratamiento médico ofrece mejores tasas de embarazo.

## ***METODOLOGIA.***

### **DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO.**

Se realizó un estudio retrospectivo, analítico, descriptivo, observacional y transversal en pacientes con diagnóstico de endometriosis, en quienes se haya realizado laparoscopia para apoyar el diagnóstico y que hayan recibido tratamiento médico, se evaluaron de acuerdo a la clasificación de la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva el estadio inicial y los resultados de la laparoscopia de segunda mirada de acuerdo a los diferentes tratamientos médicos, así mismo se evaluará la tasa de fertilidad de manera comparativa, esto con el fin de examinar la eficacia del tratamiento y proveer una recomendación específica del tratamiento actual basado en la literatura y de los resultados obtenidos en el estudio.

### **UNIVERSO Y MUESTRA.**

El universo corresponde a las mujeres con diagnóstico de endometriosis realizada por laparoscopia, que hayan recibido tratamiento médico, además de haber sido sometidas a laparoscopia de segunda mirada y que acuden para su atención al servicio de infertilidad del hospital de la mujer.

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN.**

Pacientes con diagnóstico de endometriosis confirmada por laparoscopia.

Pacientes con el diagnóstico de endometriosis y que hallan recibido tratamiento médico para la misma.

Pacientes a quienes se les haya realizado laparoscopia diagnóstica de segunda mirada en el tratamiento de la endometriosis.

## CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

Pacientes que no cumplan con el esquema de tratamiento en forma adecuada.

## CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

Pacientes que no acudan a las citas subsecuentes para valorar evolución de la enfermedad y programación quirúrgica.

## VARIABLES.

### VARIABLE INDEPENDIENTE.

Endometriosis diagnosticada por laparoscopia. Utilizando los criterios y clasificación de la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva:

Estadio I (Lesión mínima). 1 A 5 puntos.

Estadio II (Compromiso leve). 6 a 15 puntos.

Estadio III (Compromiso moderado). 16 a 40 puntos.

Estadio IV (Compromiso severo). Más de 40 puntos.

	<b>ENDOMETRIOSIS</b>	<b>&lt;1 cm</b>	<b>1-3 cm</b>	<b>&gt; 3 cm</b>
<b>PERITONEO</b>	Superficial	1	2	4
	Profunda	2	4	6
<b>OVARIO</b>	D Superficial	1	2	4
	Profunda	4	16	20
	I Superficial	1	2	4
	Profunda	4	16	20
	Obliteración del fondo de saco posterior	Parcial 4		Completa 40
	<b>ADHERENCIAS</b>	<b>&lt;1/3 incluido</b>	<b>1/3 a 2/3</b>	<b>&gt;2/3 incluidos</b>
<b>OVARIO</b>	D Laxas	1	2	4
	Densas	4	8	16
	I Laxas	1	2	4
	Densas	4	8	16
<b>TROMPA</b>	D Laxas	1	2	4
	Densas	4*	8*	16
	I Laxas	1	2	4
	Densas	4*	8*	16

\*Si la fimbria esta incluida completamente, cambiar la puntuación asignada a 16.

#### VARIABLE DEPENDIENTE.

Tratamiento médico a base de danazol. Con esquema de tratamiento a base de 400 a 600 mg/día vía oral dividido en dos o tres tomas.

Tratamiento médico a base de análogos de GNRH. A base de acetato de leuprolida de depósito en dosis de 3.75 mg cada cuatro semanas por seis meses.

#### VARIABLES DE CONTROL.

Edad.

Gestaciones.

Esterilidad primaria.

Esterilidad secundaria.

Fertilidad post tratamiento.

Tamaño y número de lesiones.

Dismenorrea: Esta se tomo de acuerdo a la mejoría clínica referida por la paciente en las consultas subsecuentes al tratamiento médico.

## RESULTADOS

Se incluyeron un total de 74 pacientes de una revisión de expedientes que se tomaron de la Clínica de Esterilidad del Hospital de La Mujer, en el período comprendido de Abril del 2001 a Julio del 2006.

Los rangos de edad de las pacientes fueron desde los 15 a los 40 años, se dividieron en grupos de cinco años para su estudio y análisis. Los grupos que predominaron dentro del universo del estudio fueron los de 30 a 34 años y 25 a 29 años con un porcentaje de 39.18% y 28.30% respectivamente.(Grafica 1)

El principal motivo de consulta fue por deseo de embarazo en un 51.3%, seguido de la dismenorrea con un 28.3%, y dismenorrea e infertilidad en un 20.2%. (Grafica 2)

Se inicio tratamiento en 56.75% de las pacientes con Danazol y 43.24% con Análogos de GNRH (leuprolide), ambos durante un periodo de 6 meses, cabe destacar que la elección del tratamiento se baso tanto en la experiencia en el manejo por el medico tratante así como por el factor económico manifestado por las pacientes. (Grafica 3,4,5)

Se realizo laparoscopia diagnóstica en el total de las pacientes predominando principalmente la endometriosis severa con un 39.10%, seguido curiosamente por la moderada, leve y por ultimo la mínima(Grafica 6). El protocolo de estudio de la paciente infértil en la clínica de esterilidad no incluye la realización de una segunda laparoscopia diagnóstica por lo que no se realizó en el total de la pacientes; un porcentaje importante cayeron dentro de este grupo (67.50%), en el resto a las que se les realizó se observo una disminución importante de las lesiones, incluso un grupo sin lesiones evidentes por laparoscopia (5.40%), pero continuo predominando la endometriosis severa aunque en un porcentaje mucho menor (14.80%) (Grafica 9).

Se formaron dos grupos para las pacientes que se les realizo laparoscopia de segunda mirada; uno para aquellas tratadas a base de análogos de GNRH y otro con Danazol, se observo que este último ofrece mejores porcentajes de mejoría en el tamaño de las lesiones, aunque no representa una mejoría significativa ya que sus porcentajes son muy similares, como se demuestra en las graficas 7,8,9,10,11 donde se observa un numero similar de las pacientes en quienes se redujo el tamaño y numero de lesiones, incluso en quienes no se observo lesiones endometrioticas posterior al tratamiento.

La esterilidad primaria tuvo una frecuencia del 63.5%, lo cual concordó con el porcentaje pacientes que acudieron a la clínica por deseo de embarazo (Grafica 12).

De acuerdo a los hallazgos observados en la primera laparoscopia en relación con la esterilidad predominó la endometriosis moderada y severa con un 38.20% y un 31.90% respectivamente (grafica 13). En cuanto a la presentación clínica de dismenorrea y grado de endometriosis no se observó diferencias significativas que pudieran correlacionar el grado de endometriosis con el grado de dismenorrea ya que se comportó de forma muy similar en los diferentes grupos, incluso el porcentaje de pacientes con dismenorrea incapacitante y sin dolor es de 35% para ambos (Gráficas 17,18,19,20,21).

Sin embargo al dividir en dos grupos a las pacientes, de aquellas que recibieron tratamiento con danazol y aquellas con GNRH, si se logró observar disminución franca en la dismenorrea, con tendencia mayor a la mejoría en aquellas que recibieron tratamiento a base del primero (gráficas 22,23,24,25,26).

Se logró 16 embarazos en el total de las pacientes (Gráfica 27), cabe destacar que solo 21 pacientes del total no acudieron por deseo de embarazo, lo cual arroja resultados malos en este aspecto, el número de embarazos fue de 7 para el grupo de GNRH y 9 para danazol y el método utilizado que ofreció respuesta más favorable para lograr embarazo fue la inseminación artificial; aunque es de llamar la atención que el mayor número de embarazos posterior a tratamiento fue de forma espontánea sin recibir algún método de apoyo (Gráficas 28,29,30,31)

#### Análisis de Resultados.

Los resultados obtenidos en general con ambos tratamientos son similares a los reportados en la literatura ya que en forma individual se observó mayor beneficio en la disminución de la dismenorrea y disminución de las lesiones con el tratamiento a base de danazol, aunque no se observó diferencia significativa en el porcentaje de embarazos.

Debemos destacar también que ambos grupos estudiados no cuentan con un número similar de pacientes, ya que la revisión fue realizada por un lapso de tiempo y no fue un estudio prospectivo, por lo que los resultados pueden demostrar ventajas en el grupo de Danazol, comparado con el de GNRH.

Además no se encuentra especificado en el expediente los efectos secundarios del medicamento que podría hacer que las pacientes abandonen el tratamiento y nos podría inclinar hacia la elección de un medicamento sobre el otro.

Es necesario estudios más amplios y aleatorizados para definir cual es el tratamiento de elección y compararlo con el tratamiento quirúrgico de las lesiones ya que en la actualidad existen muchos reportes que refieren mejoría clínica y de tasas de embarazos mayores al tratamiento médico, aunque por el momento los recursos materiales en el hospital no lo permiten.

## Conclusiones

1.- Las pacientes tratadas con Danazol reportaron mayores porcentaje de mejoría en disminución de la intensidad de la dismenorrea comparado con aquellas tratadas a base de GNRH, los resultados en disminución de las lesiones fueron similares, así mismo el número de embarazos fue muy parecido en ambos grupos. Cabe destacar que el grupo de Danazol contó con mayor número de pacientes que el de GNRH lo que podría favorecer la aparente mejor eficacia.

2.- Se observo disminución importante en el número y tamaño de las lesiones en la laparoscopia de segunda mirada en las pacientes sometidas a tratamiento medico observándose resultados similares entre ambos tratamientos.

3.- El danazol ofrece mejores porcentajes en disminución del dolor en las pacientes sometidas a tratamiento medico, comparado con GNRH.

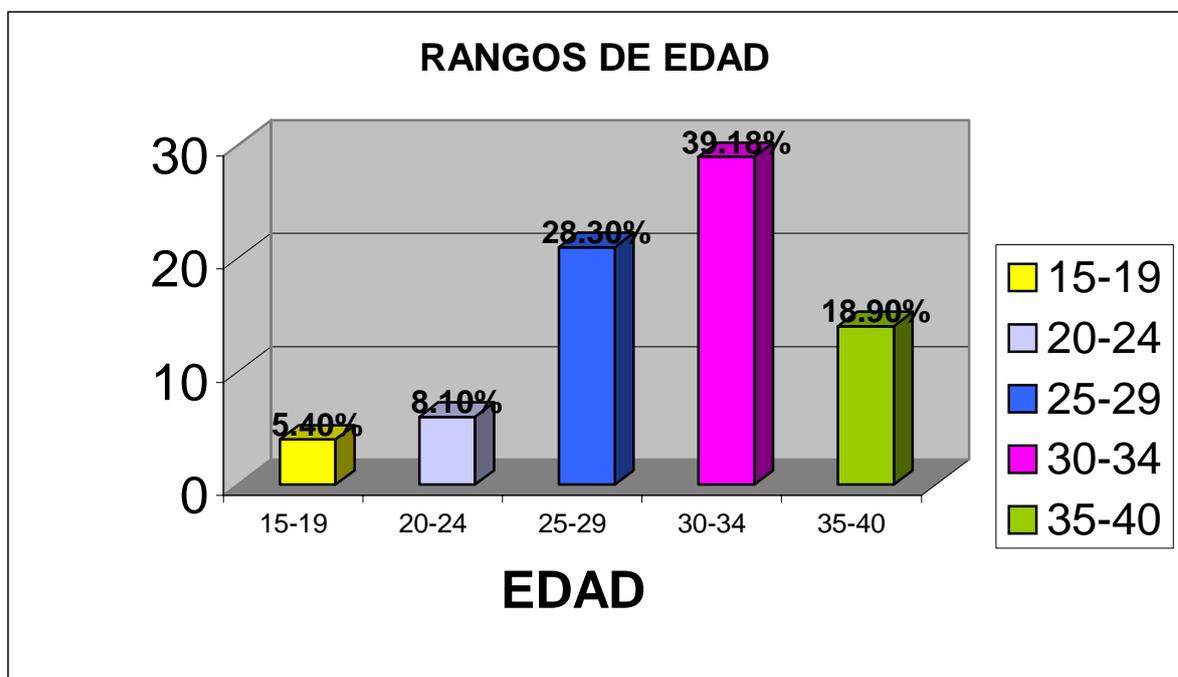
4.- Ambos tratamientos ofrecen porcentajes muy similares en tasa de embarazo en las mujeres tratadas en este estudio (21.87% para GNRH y 21.40% para Danazol) lo que no concuerda con los resultados obtenidos en otros estudios reportados en nuestra bibliografía ( 50 a70% para GNRH y 28 a 76% para Danazol).

## GRÁFICAS.

GRÁFICO No. 1

### RANGOS DE EDAD

15-19	20-24	25-29	30-34	35-40
4	6	21	29	14

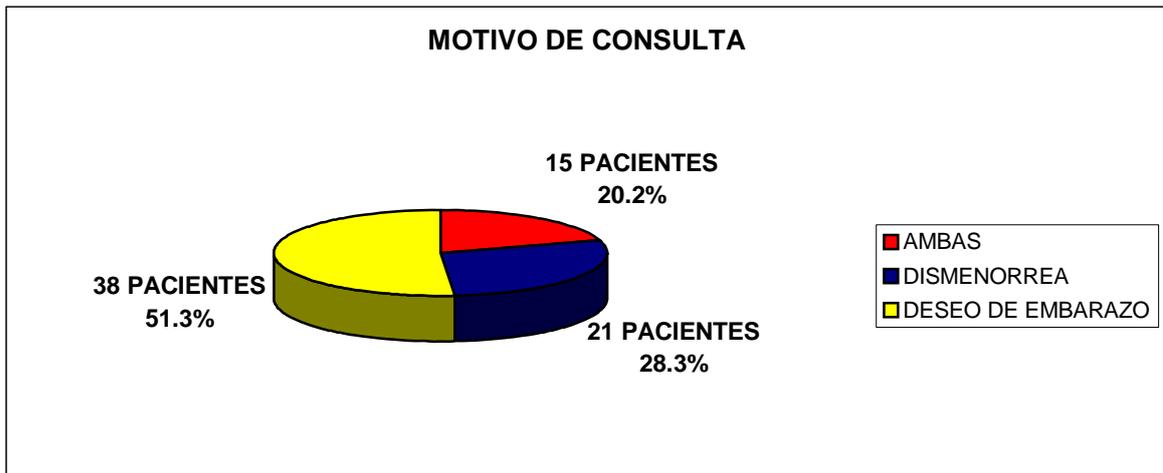


FUENTE: ARCHIVO HOSPITAL DE LA MUJER

GRÁFICO No. 2

MOTIVO DE CONSULTA

AMBAS	DISMENORREA	DESEO DE EMBARAZO
15	21	38

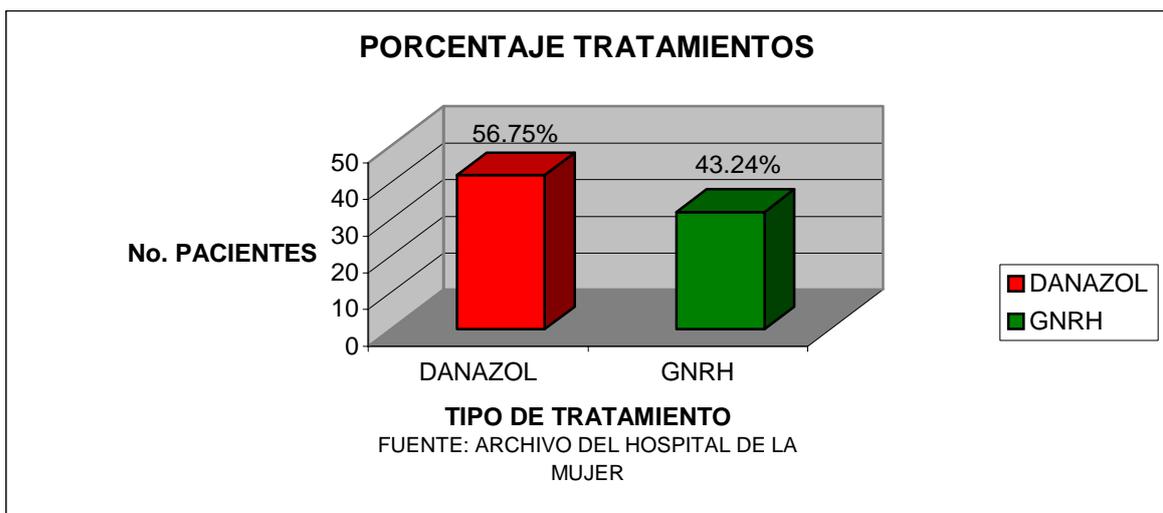


FUENTE: ARCHIVO HOSPITAL DE LA MUJER

GRÁFICO No. 3

COMPARATIVO DE TRATAMIENTOS

DANAZOL	GNRH
42	32



FUENTE: ARCHIVO DEL HOSPITAL DE LA MUJER

GRÁFICO No. 4

PACIENTES CON TRATAMIENTO CON GNRH- RANGOS DE EDAD

15-19	20-24	25-29	30-34	34-40
2	1	10	12	7

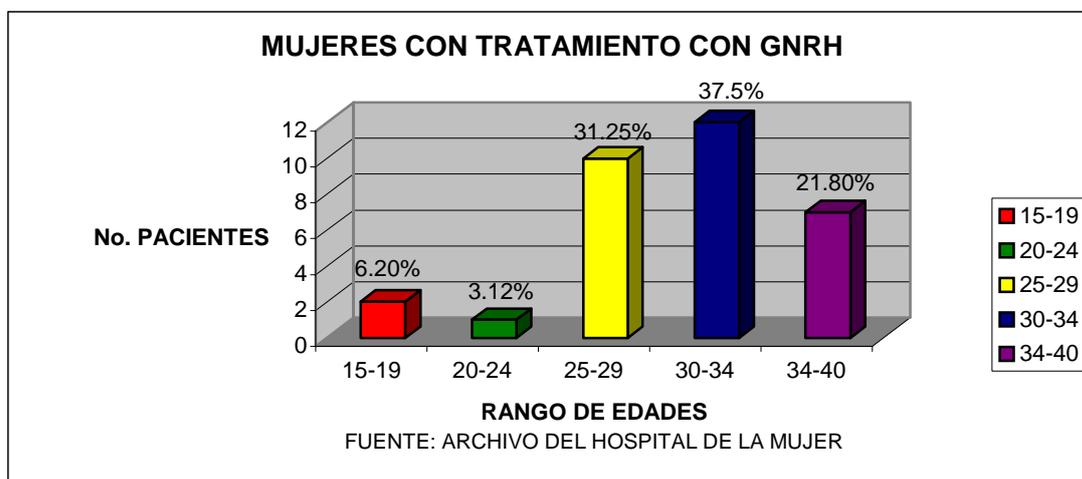


GRÁFICO No. 5

PACIENTES CON TRATAMIENTO CON DANAZOL – RANGOS DE EDAD

15-19	20-24	25-29	30-34	35-40
2	5	11	17	8

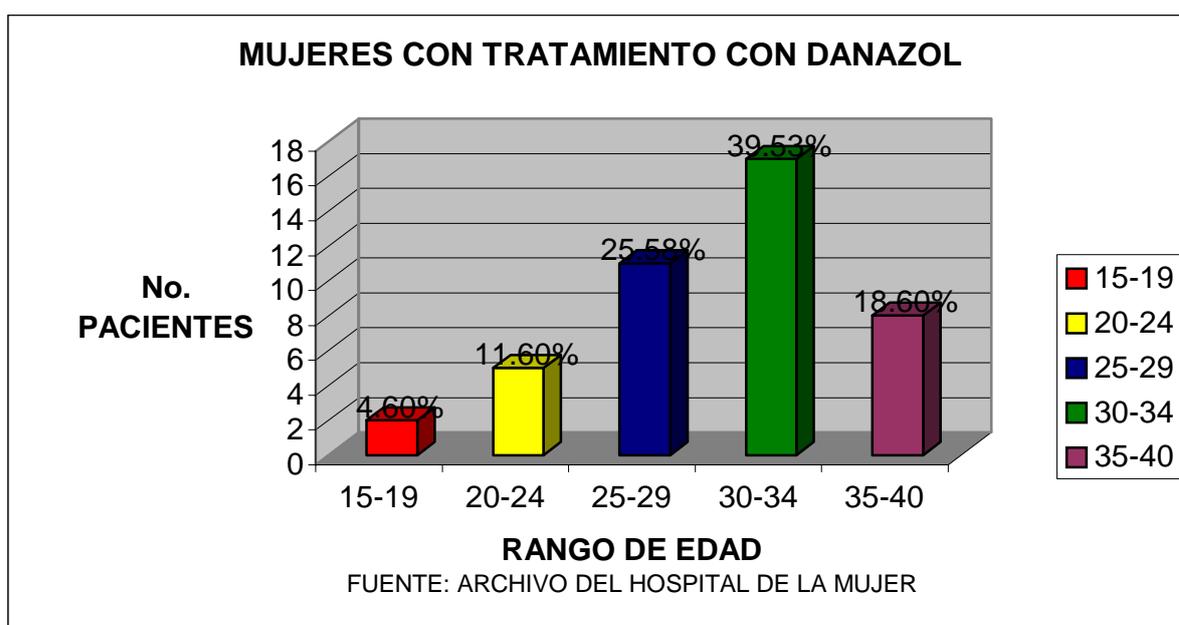


GRÁFICO No. 6

HALLAZGOS DE PRIMERA LAPAROSCOPIA GENERAL

MINIMA	LEVE	MODERADA	SEVERA
6	15	24	29

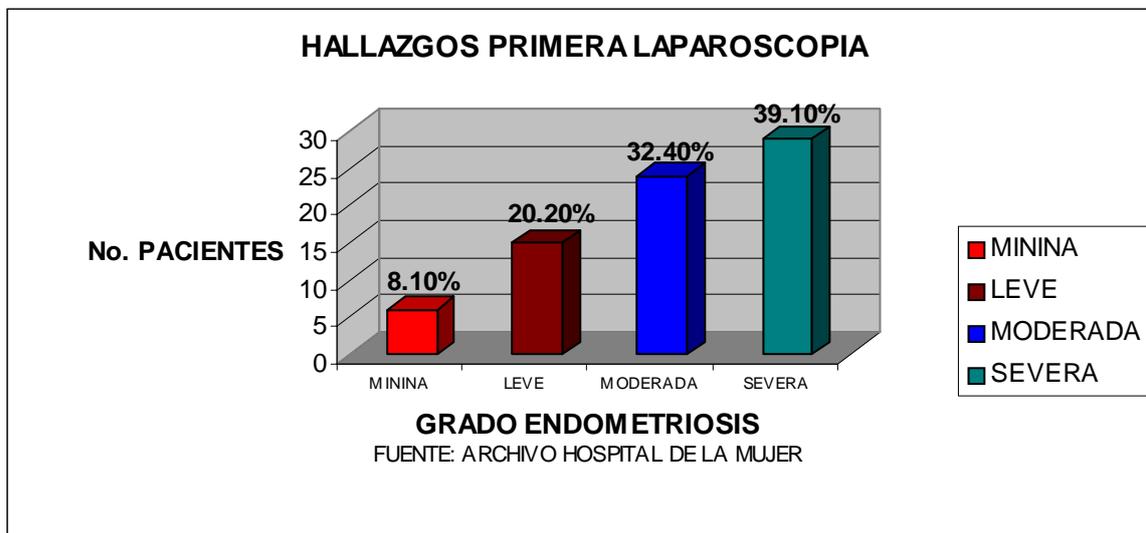


GRÁFICO No. 7

HALLAZGOS DE PRIMERA LAPAROSCOPIA PACIENTES PRE-GNRH

MINIMA	LEVE	MODERADA	SEVERA
4	8	8	12

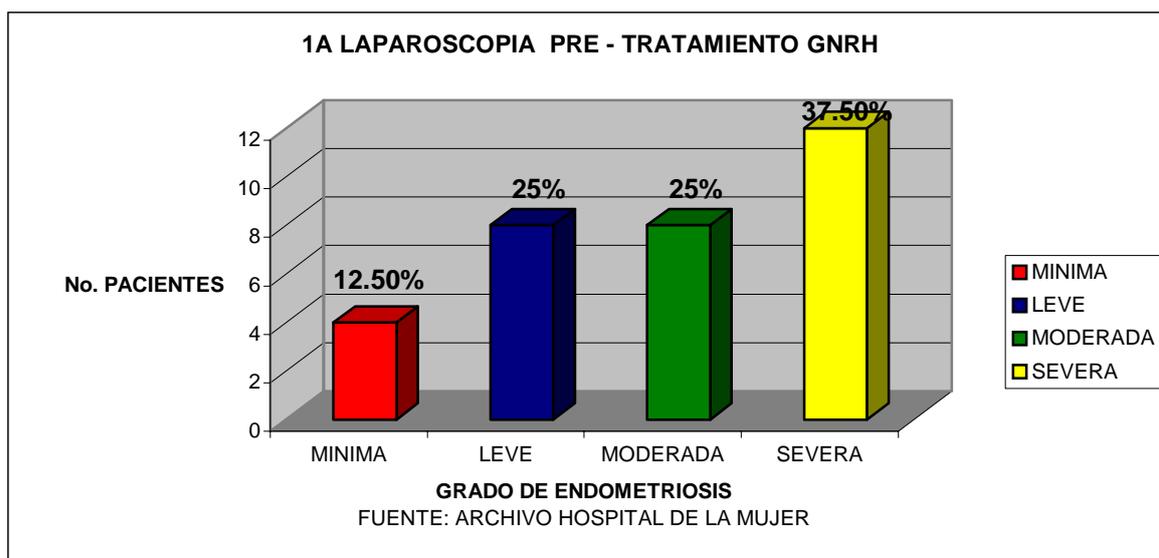


GRÁFICO No. 8  
HALLAZGOS DE PRIMERA LAPAROSCOPIA PRE-DANAZOL

MINIMA	LEVE	MODERADA	SEVERA
2	7	16	17

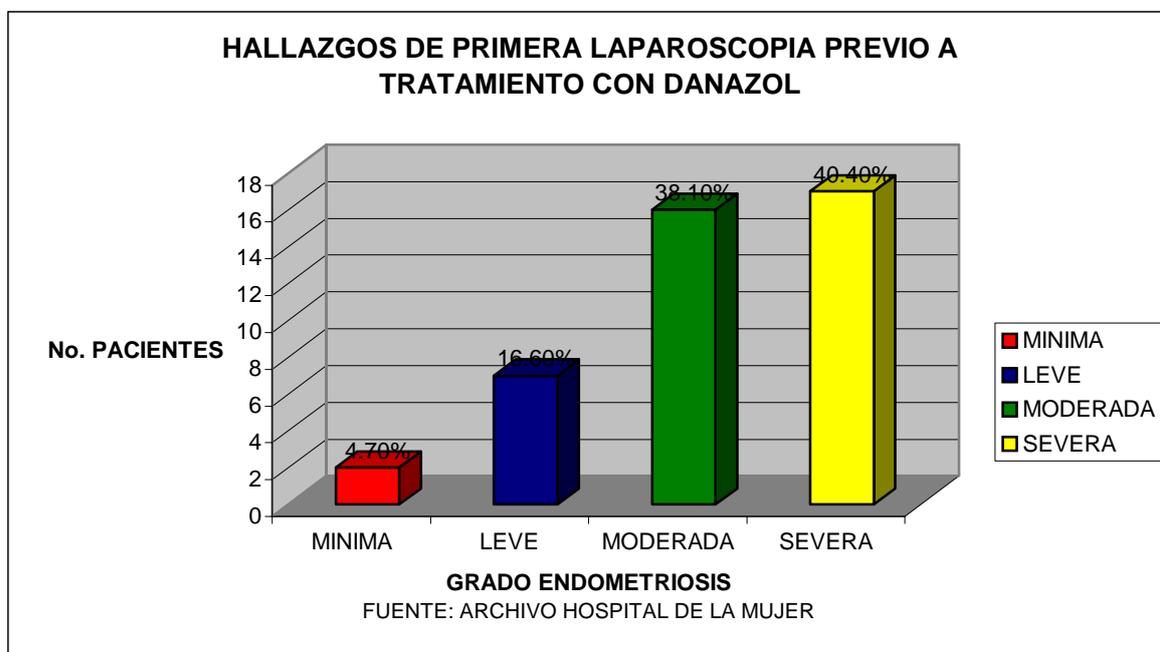


GRÁFICO No. 9

HALLAZGOS DE SEGUNDA LAPAROSCOPIA. TABLA GENERAL

LEVE	MODERADA	SEVERA	SIN LESION	NO SE REALIZO
1	3	11	4	50

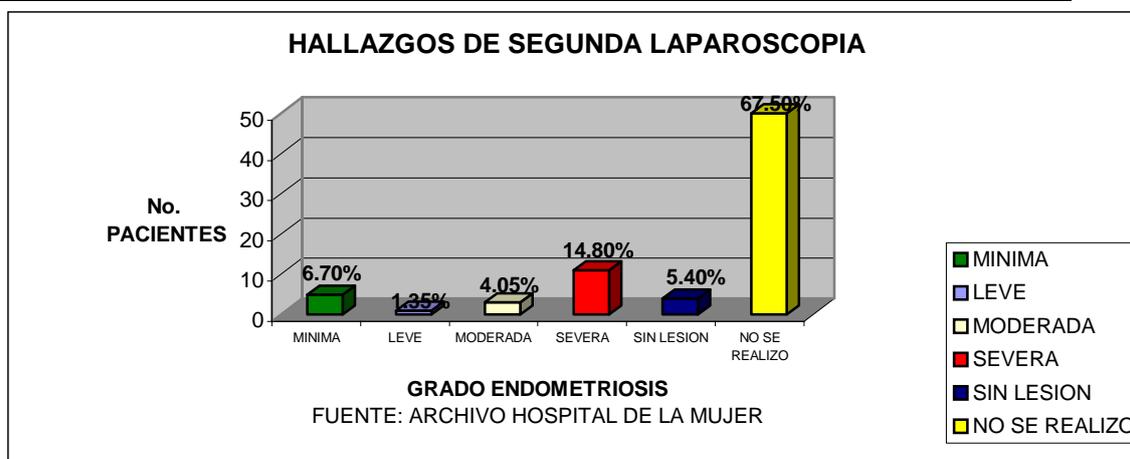


GRÁFICO No. 10

HALLAZGOS DE SEGUNDA LAPAROSCOPIA POST-GNRH

MINIMA	LEVE	MODERADA	SEVERA	SIN LESION	NO SE REALIZO
2	0	1	6	0	23

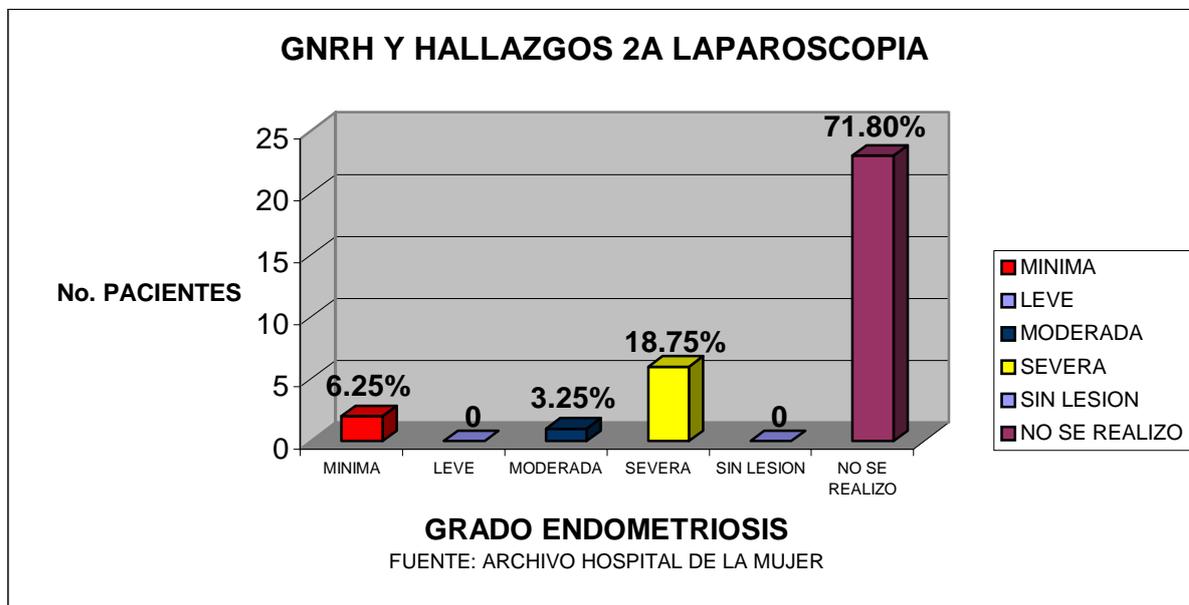


GRÁFICO No. 11

HALLAZGOS DE SEGUNDA LAPAROSCOPIA POST-DANAZOL

LEVE	MODERADA	SEVERA	SIN LESION	NO SE REALIZO
1	2	5	4	27

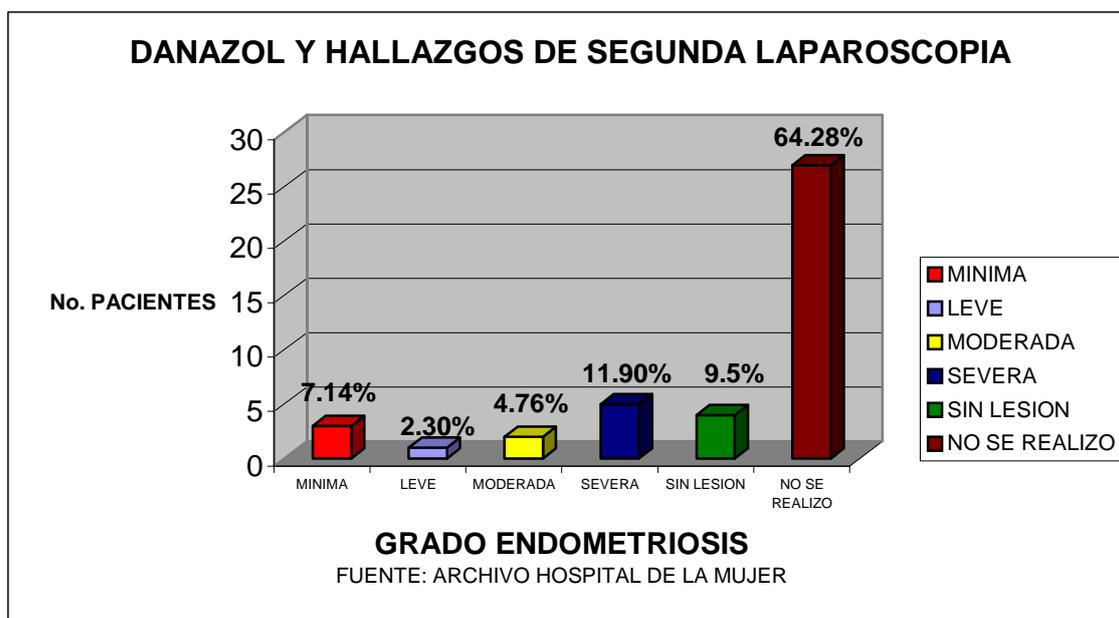
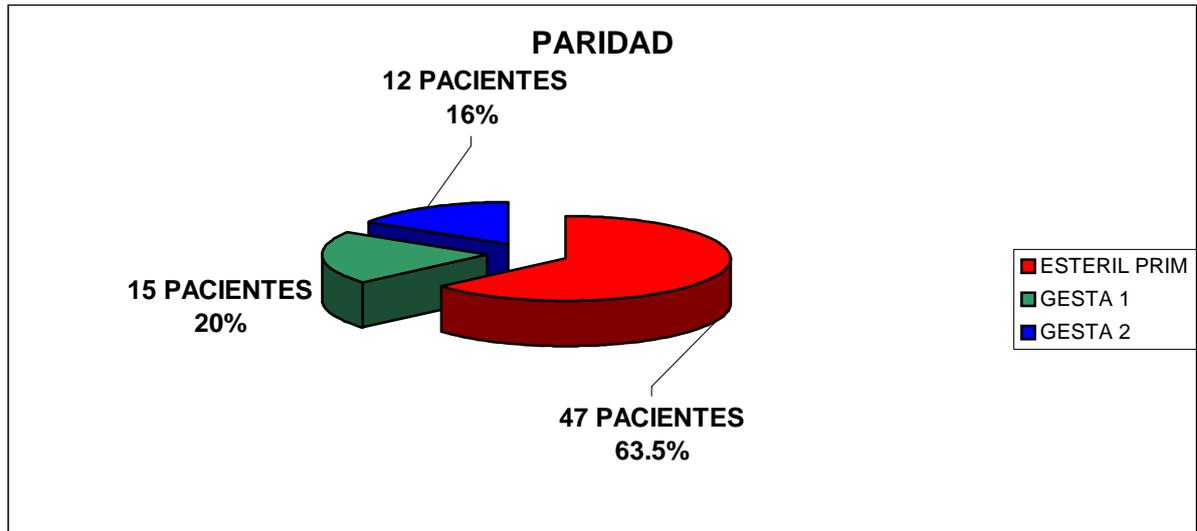


GRÁFICO No. 12

PARIDAD

ESTERILIDAD PRIM	GESTA 1	GESTA 2
47	15	12

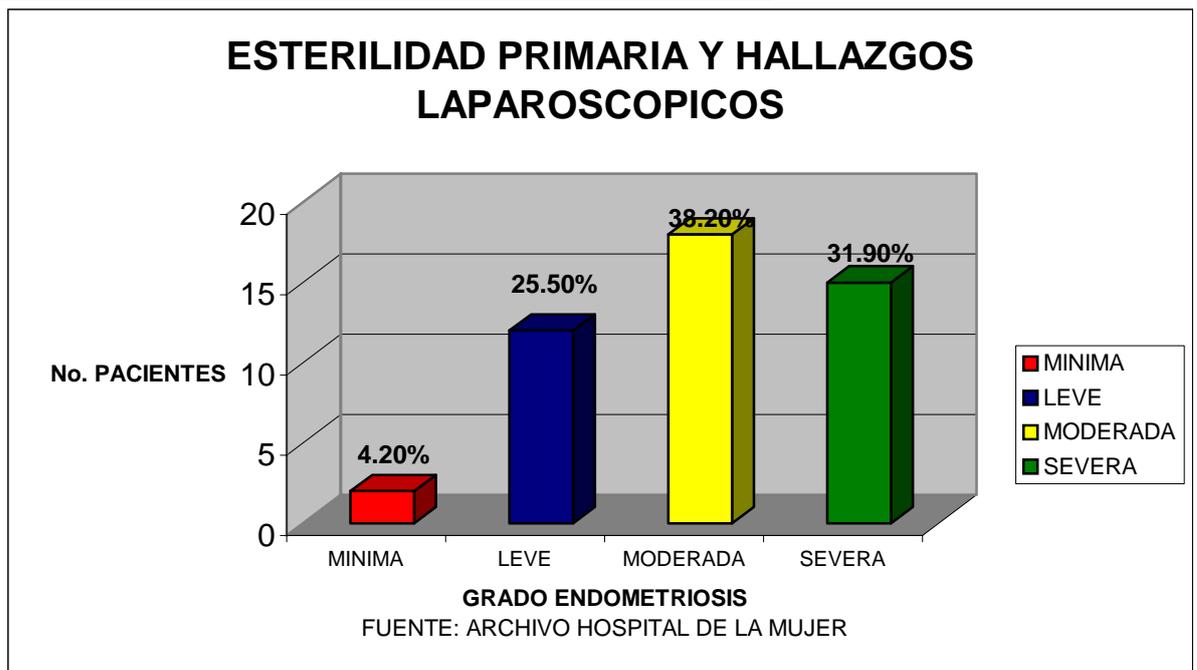


FUENTE: ARCHIVO HOSPITAL DE LA MUJER

GRÁFICO No. 13

ESTERILIDAD Y HALLAZGOS DE PRIMERA LAPAROSCOPIA

MINIMA	LEVE	MODERADA	SEVERA
2	12	18	15



FUENTE: ARCHIVO HOSPITAL DE LA MUJER

GRÁFICO No. 14

EDAD Y ESTERILIDAD PRIMARIA

15-19	20-24	25-29	30-34	35-40
3	5	16	17	7

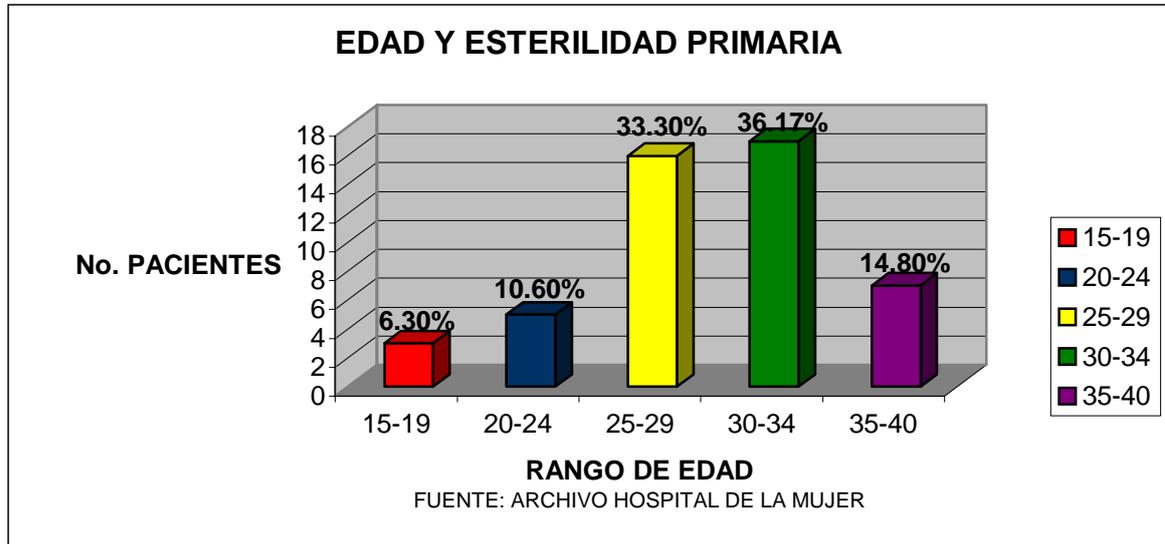


GRÁFICO No. 15

EDAD Y ESTERILIDAD SECUNDARIA

15-19	20-24	25-29	30-34	35-39
1	1	5	12	7

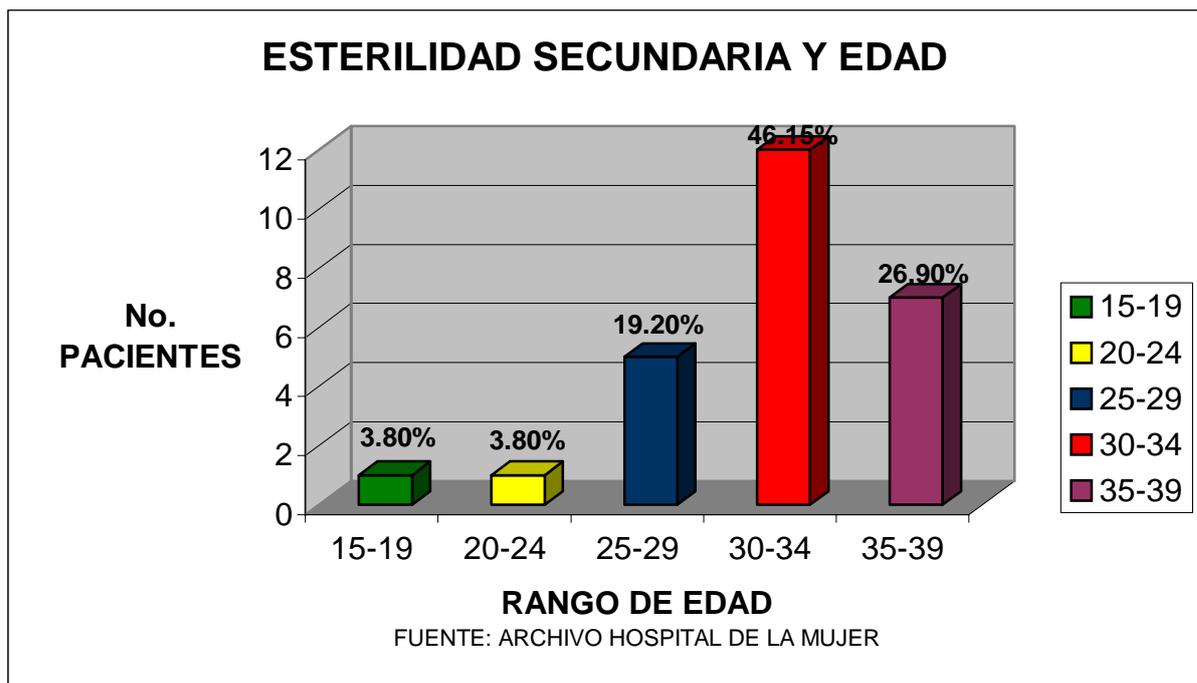
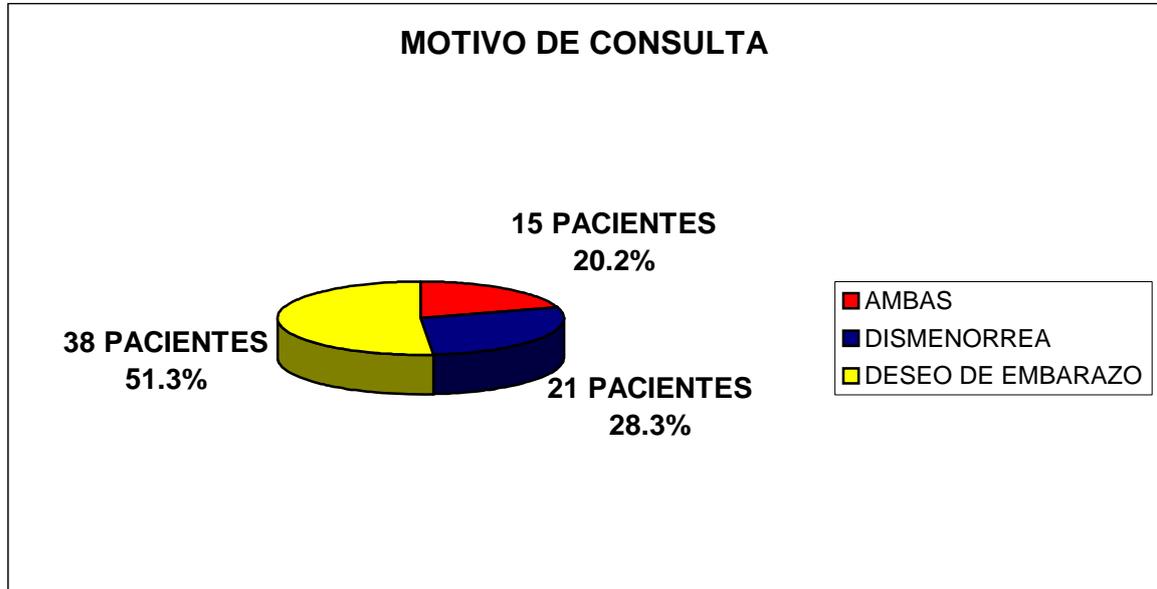


GRÁFICO No. 16

MOTIVO DE CONSULTA

AMBAS	DISMENORREA	DESEO DE EMBARAZO
15	21	38



FUENTE: ARCHIVO HOSPITAL DE LA MUJER  
GRÁFICO No. 17

PRESENTACIÓN CLÍNICA Y GRADO DE ENDOMETRIOSIS

MINIMA	LEVE	MODERADA	SEVERA
3	6	8	9

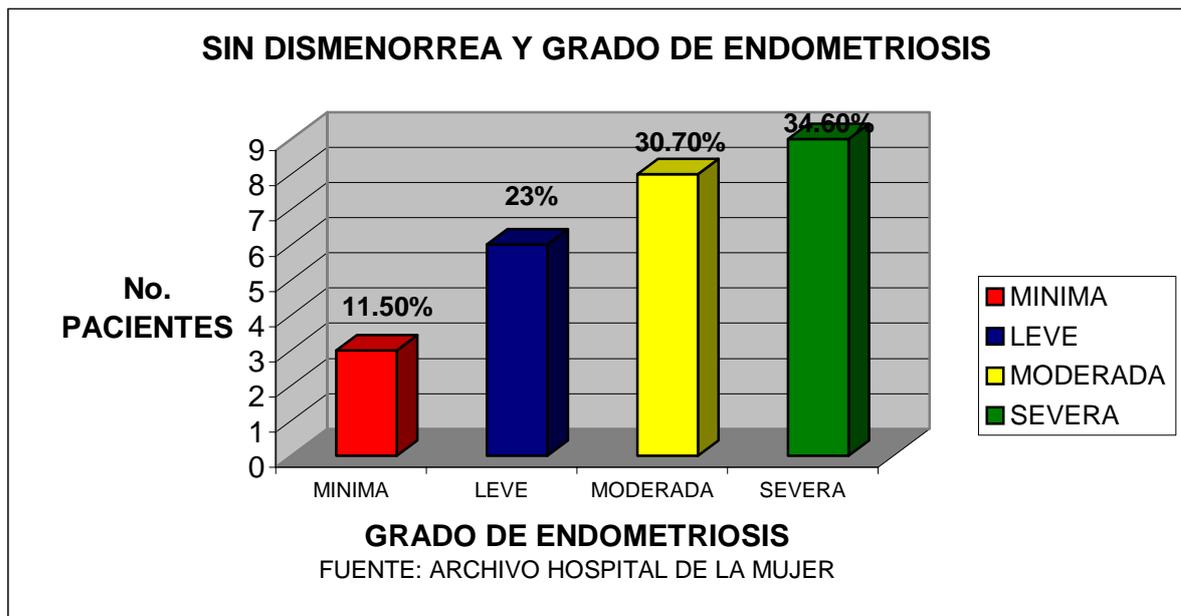


GRÁFICO No. 18

DISMENORREA LEVE Y GRADO DE ENDOMETRIOSIS

MINIMA	LEVE	MODERADA	SEVERA
1	4	8	5

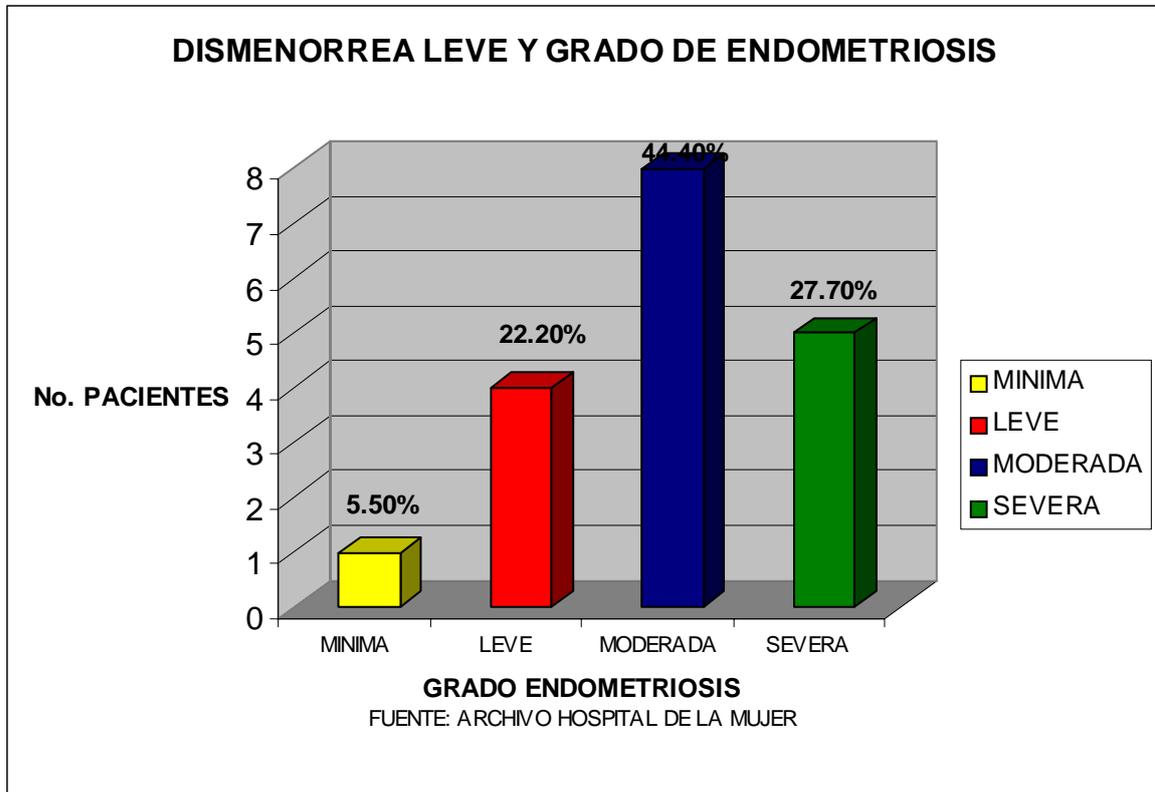


GRÁFICO No. 19

DISMENORREA MODERADA Y GRADO DE ENDOMETRIOSIS

MINIMA	LEVE	MODERADA	SEVERA
1	1	1	1

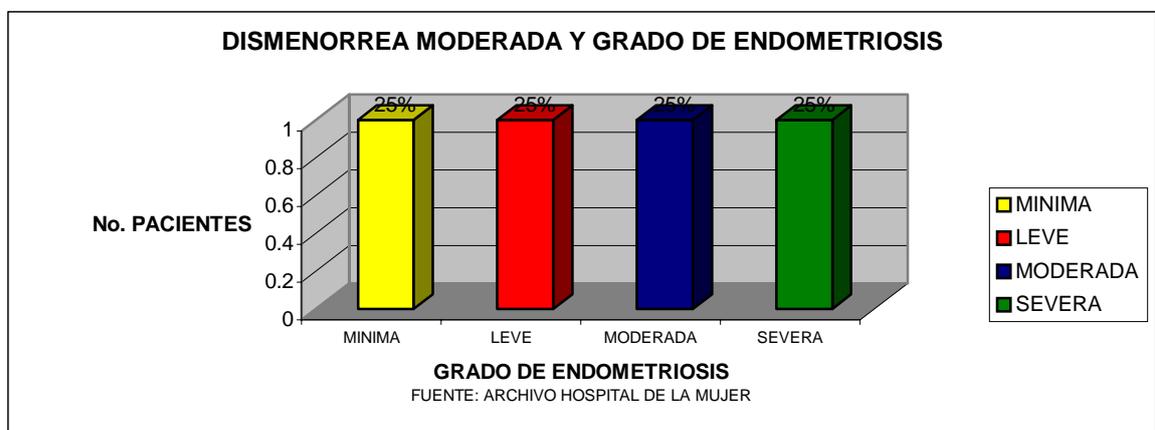


GRÁFICO No. 20

DISMENORREA INCAPACITANTE Y HALLAZGOS DE LA PRIMERA LAPAROSCOPIA

MINIMA	LEVE	MODERADA	SEVERA
1	5	9	11

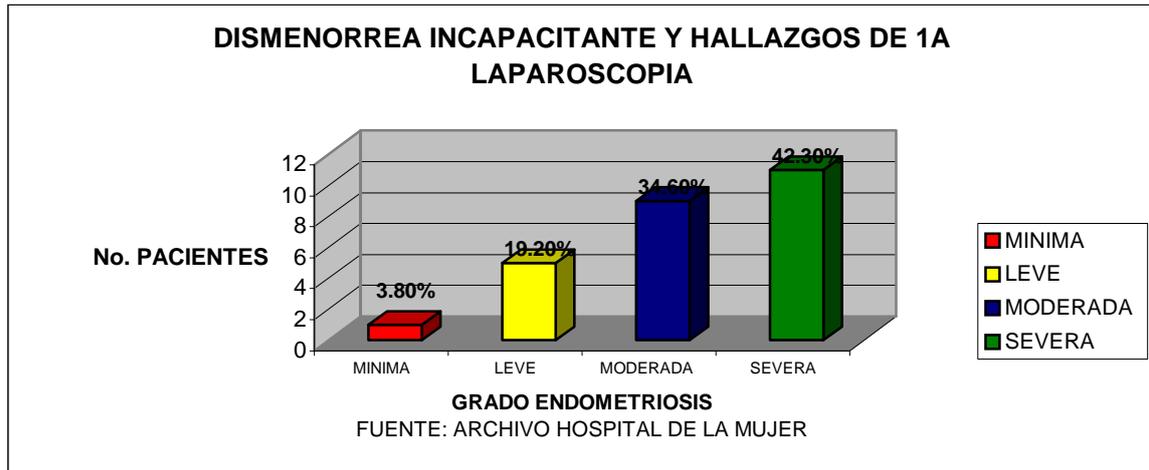


GRÁFICO No. 21

PRESENTACIÓN CLINICA. TABLA GENERAL

D. INCAPACITANTE	LEVE	MODERADA	SIN DOLOR
26	18	4	26

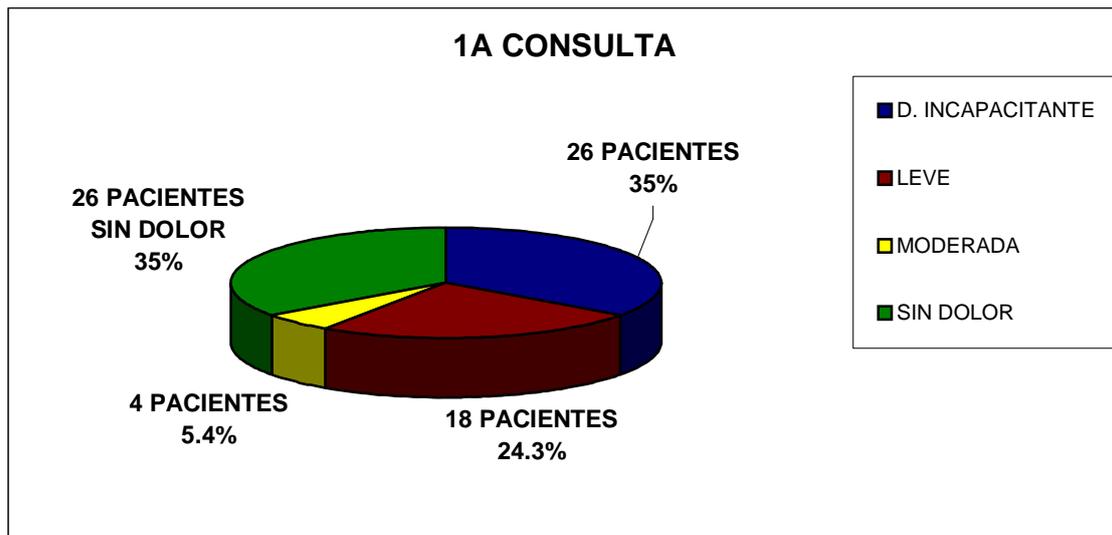


GRÁFICO No. 22

PRESENTACIÓN CLÍNICA PRIMERA CONSULTA PRE- GNRH

SIN DOLOR	LEVE	MODERADA	INCAPACITANTE
16	6	1	9

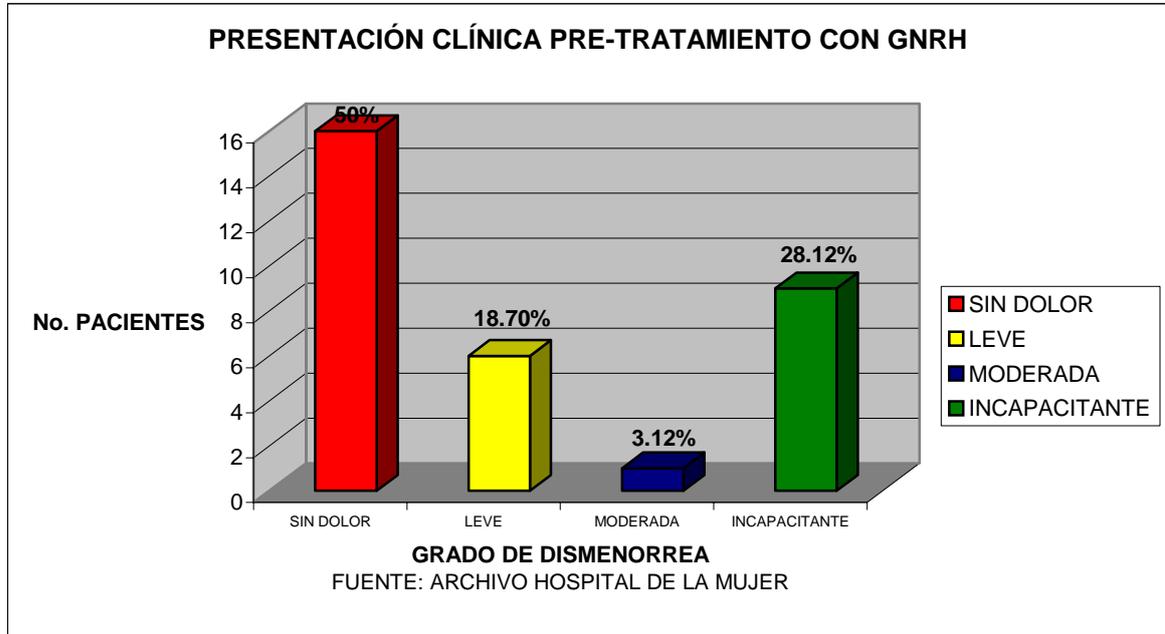


GRÁFICO No. 23

PRESENTACIÓN CLÍNICA PRIMERA CONSULTA PRE- DANAZOL

SIN DOLOR	LEVE	MODERADA	INCAPACITANTE
10	12	3	17

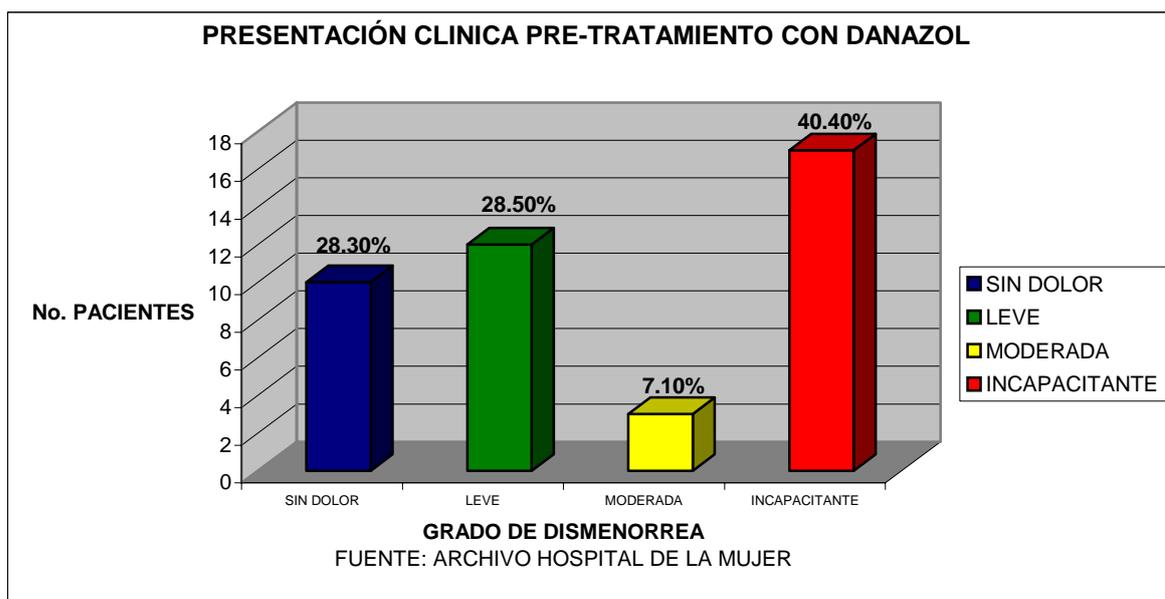


GRÁFICO No. 24

PRESENTACIÓN CLÍNICA CONSULTA SUBSECUENTE. TABLA GENERAL.

D. INCAP	DISMENORREA LEVE	SIN DOLOR
7	26	41

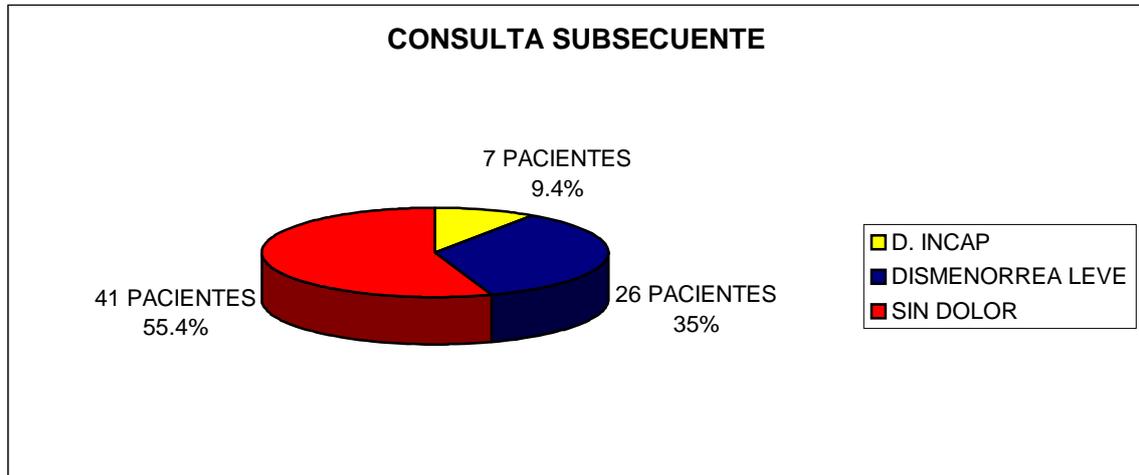


GRÁFICO No. 25

PRESENTACIÓN CLÍNICA EN CONSULTA SUBSECUENTE POSTERIOR A TRATAMIENTO CON GNRH

SIN DOLOR	LEVE	MODERADA	INCAPACITANTE
20	9	0	3

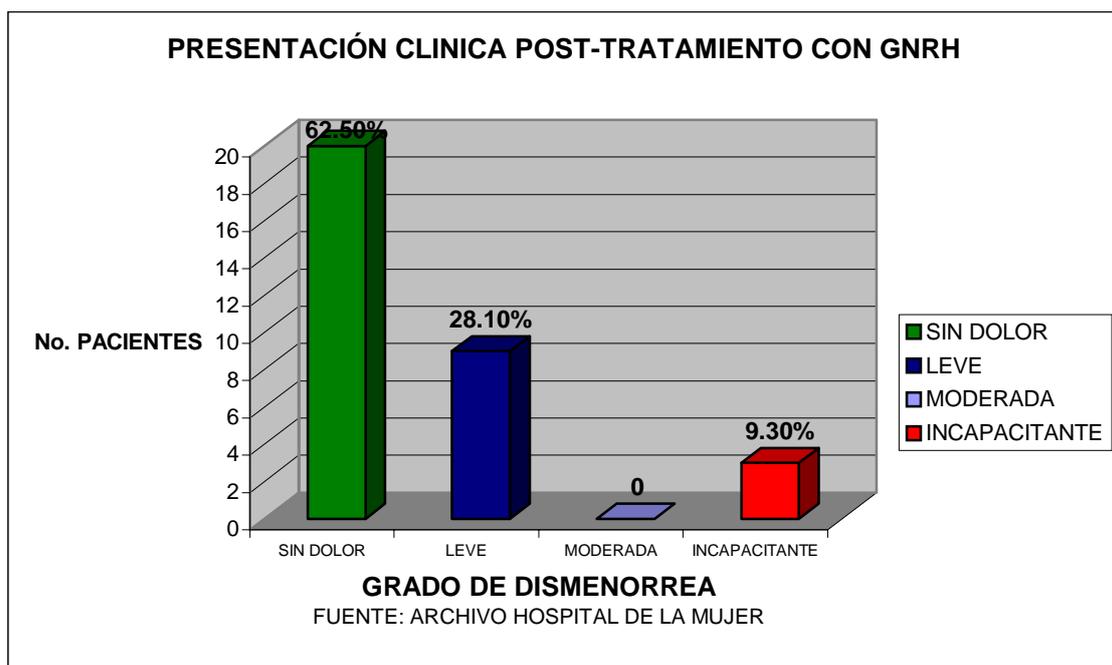


GRÁFICO No. 26

PRESENTACIÓN CLÍNICA EN CONSULTA SUBSECUENTE POSTERIOR A TRATAMIENTO CON DANAZOL

SIN DOLOR	LEVE	MODERADA	INCAPACITANTE
21	17	0	4

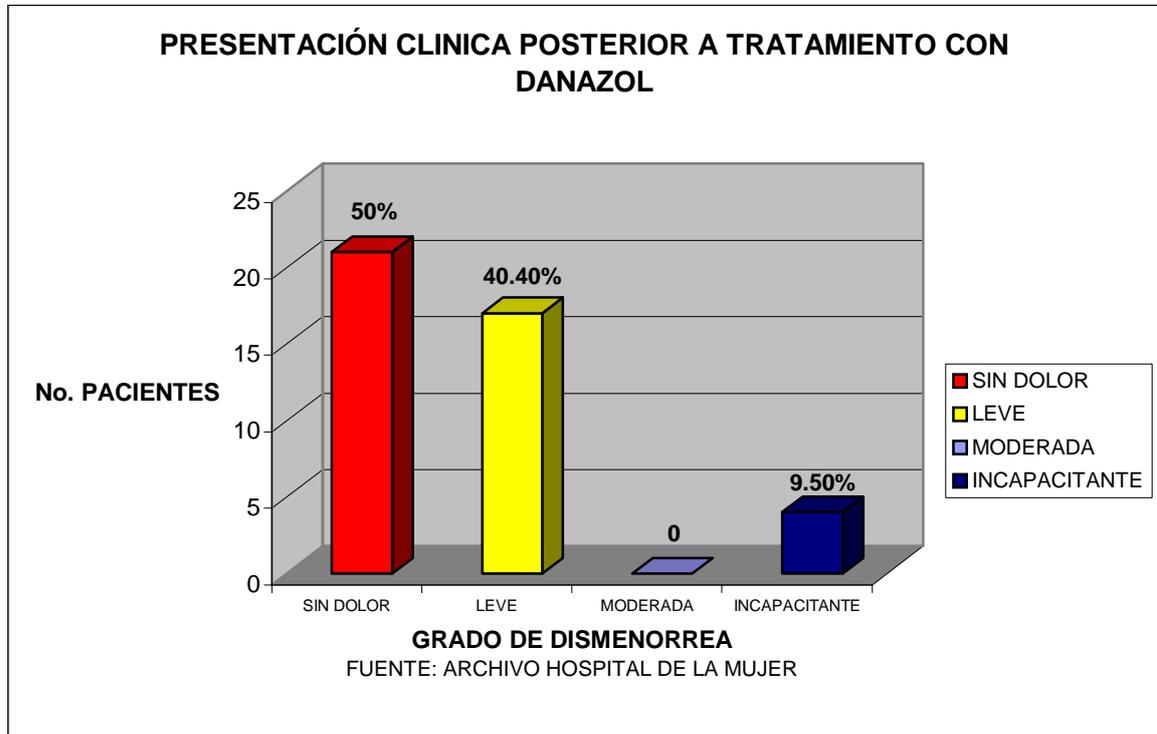


GRÁFICO No. 27

TASAS DE EMBARAZO EN GENERAL

EMBARAZO	NO EMBARAZO
16	56

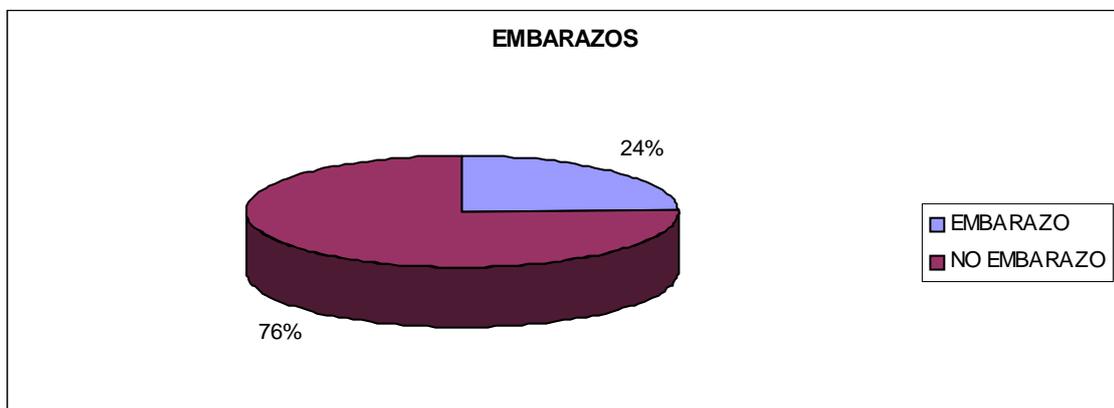
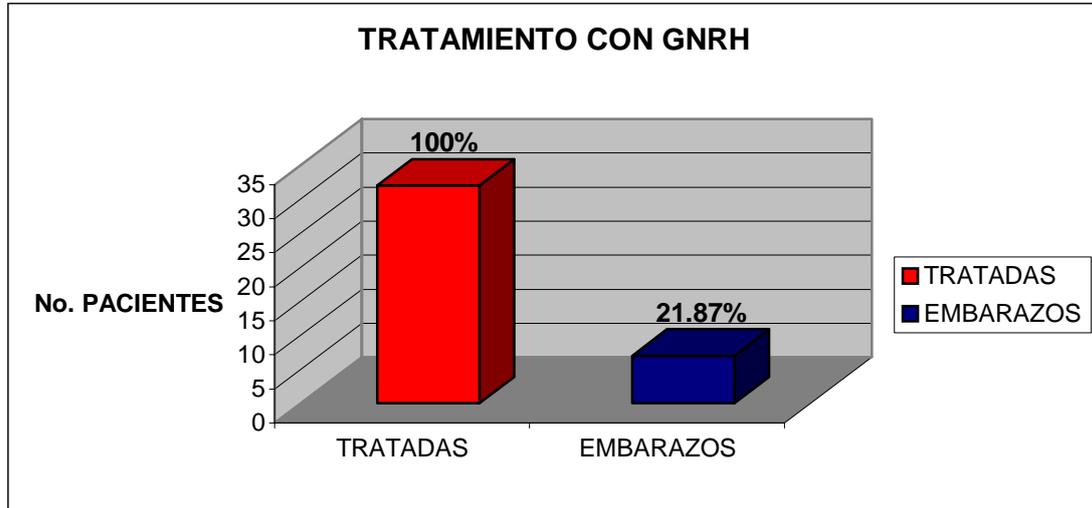


GRÁFICO No. 28

EMBARAZOS POSTERIOR A TRATAMIENTO CON GNRH TABLA GENERAL

TRATADAS	EMBARAZOS
32	7

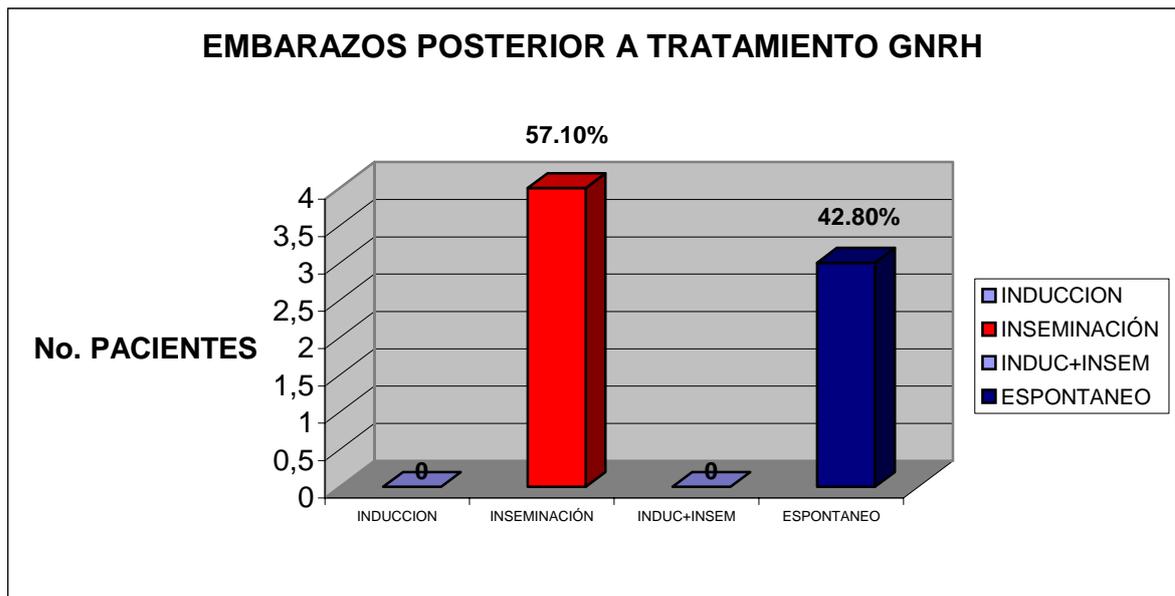


FUENTE: ARCHIVO HOSPITAL DE LA MUJER

GRÁFICO No. 29

EMBARAZOS POSTERIOR A TRATAMIENTO CON GNRH SEGÚN MÉTODO

INDUCCION	INSEMINACIÓN	INDUC+INSEM	ESPONTANEO
0	4	0	3

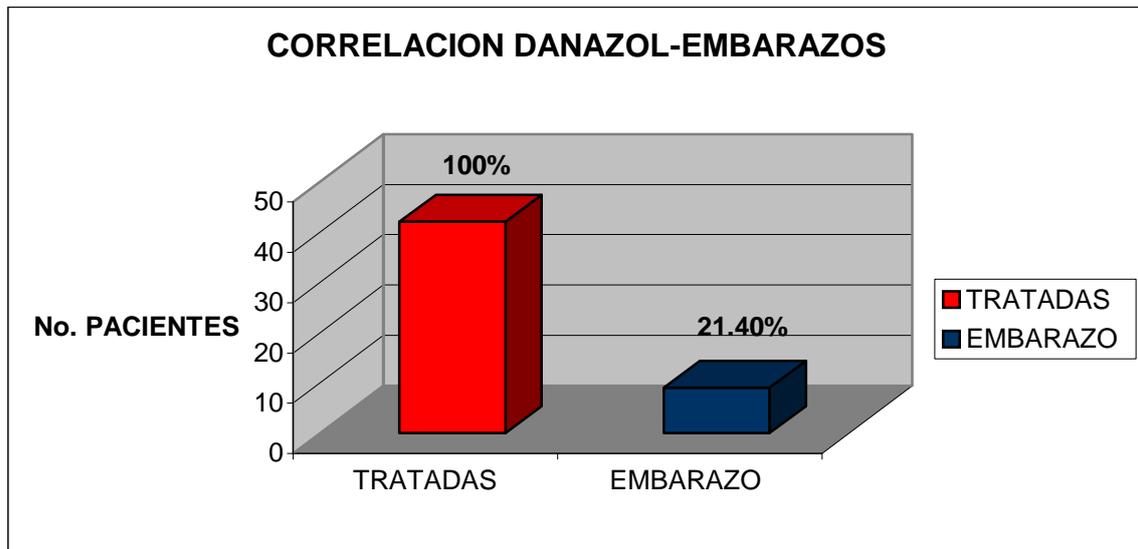


FUENTE: ARCHIVO HOSPITAL DE LA MUJER

GRÁFICO No. 30

EMBARAZO POSTERIOR A TRATAMIENTO CON DANAZOL. TABLA GENERAL

TRATADAS	EMBARAZO
42	9

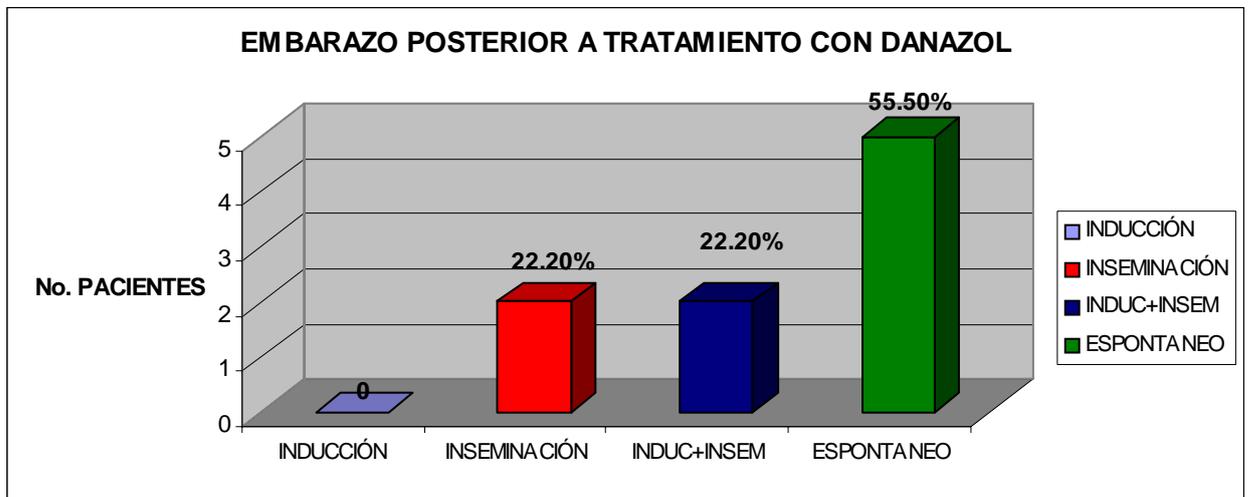


FUENTE: ARCHIVO HOSPITAL DE LA MUJER

GRÁFICO No. 31

EMBARAZOS POSTERIOR A TRATAMIENTO CON DANAZOL SEGÚN MÉTODO

INDUCCIÓN	INSEMINACIÓN	INDUC+INSEM	ESPONTANEO
0	2	2	5

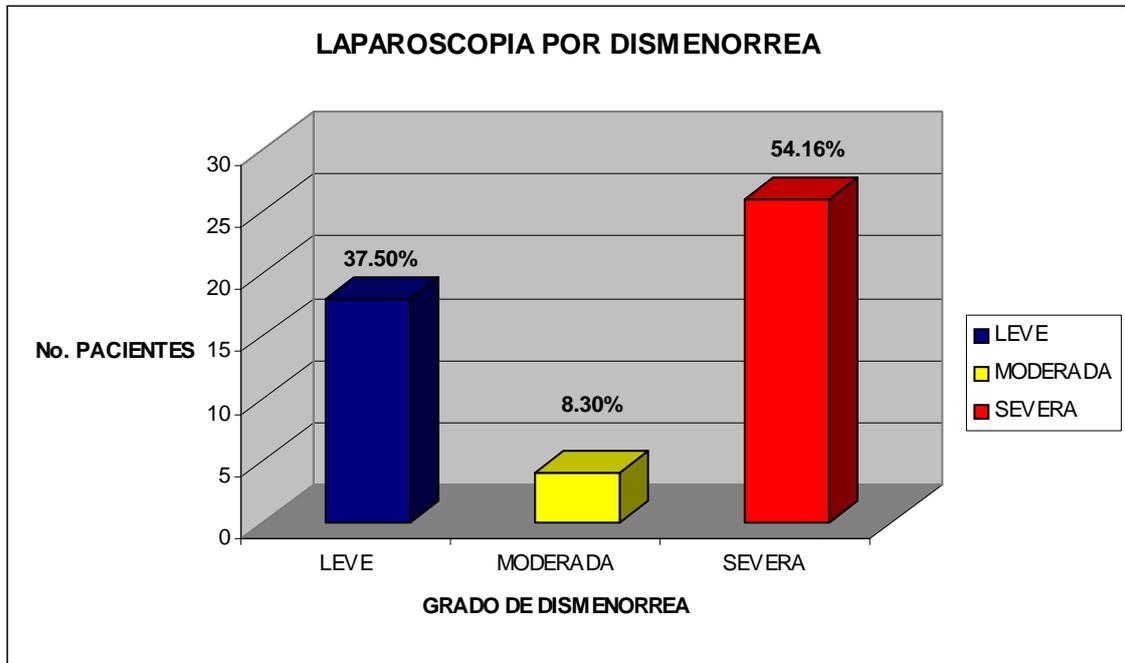


FUENTE: ARCHIVO HOSPITAL DE LA MUJER

GRÁFICO No. 32

PACIENTES QUE SE LES REALIZO  
LAPAROSCOPIA POR DISMENORREA

LEVE	MODERADA	SEVERA
18	4	26



FUENTE: ARCHIVO HOSPITAL DE LA MUJER

## BIBLIOGRAFIA.

- 1.-Arici, Aydin M.D. 1 Endometriosis. *Seminars in Reproductive Medicine. Endometriosis.* 21(2):109-110, 2003.
- 2.-Child, Tim J.; Lin Tan, Seang Endometriosis: Aetiology, Pathogenesis and Treatment. *Drugs.* 61(12):1735-1750, 2001.
- 3.-Crosignani, PierGiorgio 1,5; Olive, David 2; Bergqvist, Agneta 3; Luciano, Anthony 4 Advances in the management of endometriosis: an update for clinicians. *Human Reproduction Update.* 12(2):179-189, March/April 2006.
- 4.-Winkel, Craig A. MD, MBA Evaluation and Management of Women With Endometriosis. *Obstetrics & Gynecology.* 102(2):397-408, August 2003.
- 5.- Eskenasi;B,Warner M. Validarion study of nonsurgical diagnosis of endometriosis. *Fertil Steril* 2001; 76: 929-35.
- 6.- Adamson, David M.D., F.R.C.S.C., F.A.C.O.G. Surgical Manegement of Endometriosis. *Seminars in reproductive medicine. Endometriosis.* 21 (2): 223-233, 2003.
- 7.- Anaf V, Simon P, Fayt, Noel. Smoot muscles are frequent components of endometriotic lesion. *Hum Reprod* 2000; 15: 767-71.
- 8.- Fauconinier, A. 1,2; Chapron, C. 3,4 Endometriosis and pain: epidemiological evidence of de relationship and implications. *Human Reproduction Update.* 11 (6) : 595-606, December 2005.
- 9.-Istre, Olav Surgical Management of Endometriosis. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica.* 84(2):205-206, February 2005.
- 10.-Garry, Ray The effectiveness of laparoscopic excision of endometriosis. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology.* 16(4):299-303, August 2004.
- 11.-RICE, VALERIE MONTGOMERY Conventional Medical Therapies for Endometriosis. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 955:343-352, 2002.
- 12.-Olive, David L. M.D. 1 Medical Therapy of Endometriosis. *Seminars in Reproductive Medicine. Endometriosis.* 21(2):209-221, 2003.

13.-VALLE, RAFAEL F.; SCIARRA, JOHN J. Endometriosis: Treatment Strategies. Annals of the New York Academy of Sciences. WOMEN'S HEALTH AND DISEASE: GYNECOLOGIC AND REPRODUCTIVE ISSUES. 997:229-239, November 2003.

14.-Donnez, Jacques M.D., Ph.D. 1; Pirard, Celine M.D. 1; Smets, Mireille M.D. 1; Jadoul, Pascale M.D. 1; Squifflet, Jean M.D. 1 Pre- and Post-Surgical Management of Endometriosis. Seminars in Reproductive Medicine. Endometriosis. 21(2):235-241, 2003.

15.-De Hondt, Annemieke; Meuleman, Christel; Tomassetti, Carla; Peeraer, Karen; D'Hooghe, Thomas M Endometriosis and assisted reproduction: the role for reproductive surgery?. Current Opinion in Obstetrics & Gynecology. 18(4):374-379, August 2006.

16.-Kiesel, L. A. 1 3; Rody, A. 1; Greb, R. R. 1; Szilagyi, A. 2 Clinical use of GnRH analogues. Clinical Endocrinology. 56(6):677-687, June 2002.