

Nuevas perspectivas en la endometriosis: Desde la fisiopatología al tratamiento médico de la enfermedad

New Perspectives on endometriosis: From pathophysiology to medical treatment of the disease

Juan Gilabert-Estellés

Servicio de Ginecología. Hospital Universitari i Politècnic la Fe. Valencia.

RESUMEN

Objetivo: Revisar los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad y las opciones actuales y futuras en el tratamiento médico de las pacientes con endometriosis.

Diseño: Revisión sistemática de la literatura.

Resultados: Se han realizado múltiples avances en el conocimiento de los mecanismos celulares, moleculares y genéticos de la endometriosis. Es importante poder integrar estos conocimientos para definir el valor de las diferentes líneas terapéuticas aplicables en esta compleja enfermedad. Los tratamientos clásicos actúan suprimiendo la función gonadal, lo que limita su aplicabilidad en las pacientes con deseo reproductivo. Por otra parte el carácter crónico y la tendencia a la recidiva de la enfermedad hace importante conocer todas las opciones terapéuticas que se pueden aplicar en diferentes momentos del curso de la enfermedad. Existe evidencia de nuevas líneas de tratamiento, algunas de ellas ya disponibles en la actualidad, que permiten corregir diversas disfunciones fisiopatológicas y que pueden ser de gran utilidad en el manejo futuro de nuestras pacientes.

(Rev Iberoam Fert Rep Hum, 2011; 28: 15-31 ©2011 Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción Humana).

Palabras clave: *Endometriosis, fisiopatología, esterilidad, líneas terapéuticas.*

SUMMARY

Objective: To review the pathophysiological mechanisms of the disease and the current and future options in the medical treatment of the patients affected of endometriosis.

Design: systematic review of the literature.

Results: multiple advances in the knowledge of the cellular, molecular and genetic mechanisms of endometriosis have been performed along the last years. It is important to integrate these advances and to define the value of the different therapeutic approaches in the management of this complex disease. The classical treatments act suppressing the ovarian function, what limits its applicability in the patients wishing to conceive. On the other hand, its chronic character and the tendency to recur

Aceptado 3 Marzo 2011

Autor para correspondencia: Juan Gilabert-Estellés. Servicio de Ginecología. Hospital Universitari i Politècnic la Fe. Valencia Bulevar Sur s/n. 46026 Valencia (España).

SOLICITUD REIMPRESIÓN: Secretaría general: Luis A. Quintero. Apdo. Correos 87. 46110 Godella (Valencia) España. Email: contacto@editorialmedica.com

makes essential to know all the therapeutic options that can be applied in different situations during the course of the disease. Evidence exists on new lines of treatment, some of them already available, that allow correcting different pathophysiological dysfunctions and that can be of great interest in the management of the patients.

(Rev Iberoam Fert Rep Hum, 2011; 28: 15-31 ©2011 Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción Humana).

Key words: *Endometriosis, pathophysiology, infertility, therapeutic approaches.*

INTRODUCCIÓN

La endometriosis, definida por la presencia de tejido endometrial fuera de la cavidad uterina, es una enfermedad con múltiples manifestaciones y repercusiones importantes en la calidad de vida y el futuro reproductivo de las pacientes. Existen tres tipos de lesiones diferenciadas con un comportamiento clínico y biológico específico: la endometriosis peritoneal (EP), el endometrioma ovárico (EO) y la endometriosis infiltrante profunda (EIP). Sin embargo, estas tres manifestaciones de enfermedad coexisten con frecuencia en la misma paciente. Así pues, más del 90% de las mujeres con endometriosis profunda asocian otro tipo de lesiones superficiales (1) y en prácticamente la totalidad de los endometriomas puede coexistir otra afectación pélvica o intestinal (2).

Los síntomas guía de este síndrome son la esterilidad y el dolor pélvico, que incluye dismenorrea, dispareunia o diferentes tipos de dolor visceral. La enfermedad puede estar presente en hasta un 50% de las pacientes afectas de dolor pélvico y esterilidad. Además, las importantes repercusiones en la calidad de vida y el futuro reproductivo de las pacientes hace muy importante conocer los mecanismos de enfermedad y las diferentes opciones terapéuticas adecuadas a las características de cada una de las pacientes.

MECANISMOS DE ENFERMEDAD

Existe un amplio espectro de trabajos en la literatura que tratan de poner luz diversos aspectos concretos de la fisiopatología de la enfermedad. Sin embargo, es difícil integrar todos estos conceptos desde un punto de vista clínico y realizar una aplicación traslacional de estos conocimientos sobre las pacientes en la clínica.

Los estudios de la fisiopatología de la enfermedad se han centrado clásicamente en los aspectos celulares de la enfermedad y en explicar los mecanismos por los que el tejido endometrial alcanzaba localizaciones ectópicas y era capaz de desarrollar lesiones endometriósicas (Figura 1). Sin embargo, en la última década se ha avanzado extraordinariamente en el conocimiento de otros mecanismos moleculares y genéticos de gran importancia para la comprensión de

la enfermedad y que han abierto la posibilidad de desarrollar nuevas dianas terapéuticas hasta ahora desconocidas.

a) Factores Celulares

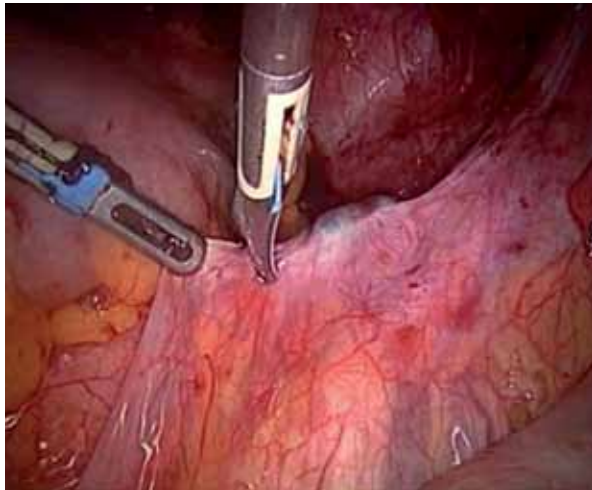
Existen diferentes teorías fisiopatológicas que explican la presencia de células glandulares endometriales en localización ectópica.

La primera y la más aceptada es la **teoría de la implantación** descrita por Sampson (3), basada en la capacidad de las células endometriales descamadas a la cavidad peritoneal por menstruación retrógrada, de permanecer viables e implantar en el interior de la cavidad peritoneal. Hay una serie de observaciones que apoyan la teoría de la implantación y que se basan en la clara asimetría de la topografía de las lesiones: 1) Existe una asimetría craneocaudal ya que las lesiones endometriósicas se localizan en las áreas más caudales de la cavidad abdominal y concretamente en los ovarios y hoja posterior de ligamentos anchos, donde existiría un alto volumen de sangre menstrual con fragmentos endometriales llegados por vía retrógrada (4). 2) Por otro lado, existe una asimetría anteroposterior en la pelvis. Así pues, Chapron encuentra que el 95% de las lesiones endometriósicas profundas tienen una localización posterior en la pelvis, lo que se explicaría por una topografía más caudal del fondo de saco de Douglas respecto a la plica vesicouterina (5). 3) Por último, se ha comprobado una clara lateralidad de la enfermedad. Tanto la endometriosis peritoneal como la recurrencia de los endometriomas son más frecuentes en la hemipelvis izquierda (6,7). Sin embargo, otras localizaciones de la enfermedad tienen un claro predominio del lado derecho. Tal es el caso de la endometriosis del nervio ciático (8), las localizaciones inguinales (9), la endometriosis diafragmática (10,11) o la endometriosis pleuropulmonar (12). Estos hallazgos podrían explicarse por la fisiología del líquido peritoneal ya que éste sigue un movimiento continuo en el sentido horario, favorecido por las variaciones en la presión hidrostática secundarias al movimiento diafragmático. La región subdiafragmática actuaría como bomba pero existiría un enlentecimiento de este flujo a nivel de la cúpula diafragmática derecha por la presencia del ligamento falciforme del hígado. Por otra parte, la localización del rectosigma sobre

FIGURA 1

Implante peritoneal profundo

Se visualiza por vía laparoscópica la existencia de un implante peritoneal antiguo con infiltración subperitoneal a nivel de la entrada del uréter derecho en la pelvis



la hemipelvis izquierda y su fijación por adherencias fisiológicas dificultaría la implantación profunda de fragmentos endometriales que infiltraran retroperitoneo e incluso estructuras nerviosas y parametrales. Esta misma limitación de la movilidad explicaría la mayor frecuencia de endometriosis intestinal a nivel de intestino grueso y la baja afectación del intestino delgado, cuyo peristaltismo continuo prevendría la acumulación de fragmentos endometriales.

La segunda **teoría de la metaplasia** se basa en la capacidad de los tejidos de origen celómico de transformarse en un tejido de tipo endometrial (13). La **teoría de la inducción** es una extensión de la teoría celómica, y propone que el epitelio mesotelial es capaz de diferenciarse dando lugar a lesiones endometriósicas tras inducirse por algún o algunos factores hormonales, bioquímicos y/o inmunológicos (14).

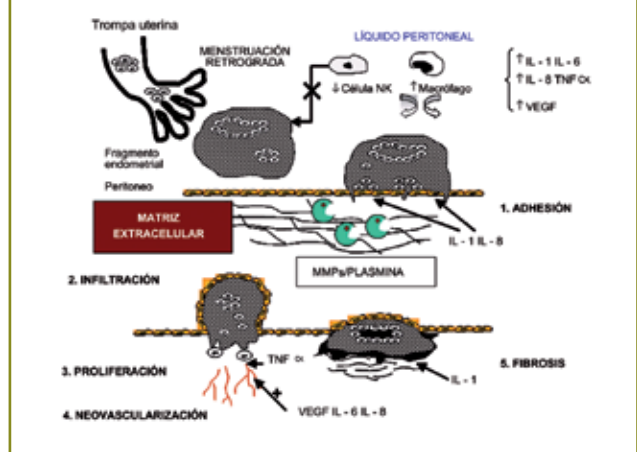
La **teoría de la diseminación** incluye la posibilidad de migración de fragmentos endometriales a través de diferentes vías, como los vasos sanguíneos, el sistema linfático o incluso las fibras nerviosas a otras localizaciones abdominales o extraabdominales donde desarrollarían lesiones endometriósicas (15-17).

En 1949, Javert (18) propuso una teoría integradora en la que combina las teorías de la implantación y la metástasis linfática/vascular con una teoría de extensión directa de tejido endometrial a través del miometrio. Más recientemente, Nisolle y Donnez (19), han propuesto la existencia

FIGURA 2

Mecanismos fisiopatológicos de la implantación ectópica en endometriosis

El paso de restos de tejido endometrial con capacidad proteolítica a la cavidad peritoneal tras un proceso de menstruación retrógrada. Tras contactar con la superficie peritoneal se produce una invasión de la misma que lleva consigo un proceso de neovascularización, y finalmente da lugar a una lesión endometriósica (IL: interleuquina; VEGF: factor de crecimiento del endotelio vascular; TNF- α : factor de necrosis tumoral- α ; célula NK: célula natural killer).



de tres orígenes diferentes en función de la localización de la enfermedad. De esta forma, la endometriosis peritoneal se puede explicar por la teoría de la implantación, los endometriomas ováricos pueden surgir como resultado de la metaplasia celómica a partir de inclusiones formadas por epitelio ovárico invaginado, y la endometriosis rectovaginal, que a menudo tiene aspecto de adenomiosis, podría ser resultado de la metaplasia de restos müllerianos localizados en el septo rectovaginal.

Las lesiones establecidas inicialmente por alguno de los mecanismos citados evolucionan en su mayoría a la cicatrización. Sin embargo, algunas de ellas permanecen activas, progresan y superan los mecanismos fisiológicos de defensa del huésped llegando a establecer una lesión viable y progresiva (20). Cualquiera que sea el mecanismo por el que el tejido endometrial alcanza su localización ectópica, deben existir unos **pasos condicionantes y limitantes** para el desarrollo de los implantes endometriósicos (Figura 2):

1. *Supervivencia del endometrio ectópico fuera de la cavidad uterina*

Existe una alteración de los mecanismos de apoptosis en los fragmentos endometriósicos que alcanzan localizaciones ectópicas. Esta resistencia apoptótica esta mediada por pro-

teínas intracelulares, como la BLC2 (*B-cell CLL/Lymphoma 2*), cuya sobreexpresión conllevaría una supervivencia aumentada de las células endometriales en las pacientes con endometriosis (21). Otros estudios han encontrado evidencia de que el TGF- β (*Transforming Growth Factor β*) podría prevenir la apoptosis de las células endometriales estromales en su tránsito a la cavidad peritoneal (22). Esta citoquina sería por tanto un importante regulador de la supervivencia celular, estimulando la proliferación de células estromales e inhibiendo la proliferación de las epiteliales (23).

2. Supresión de los mecanismos inmunitarios

El líquido peritoneal es un medio que asegura la comunicación entre las células del sistema inmune cuya función es mantener una correcta homeostasis y la integridad de la barrera mesotelial. Existen múltiples citoquinas y células encargadas de coordinar una respuesta inmune eficaz que permita eliminar noxas externas o fragmentos celulares no propios de la cavidad abdominal, como es el caso del tejido endometrial.

Se ha evidenciado una deficiente función de los mecanismos de inmunidad celular y humoral en las mujeres con endometriosis. Existe proliferación, activación y disfunción fagocitaria de los macrófagos en el líquido peritoneal de las pacientes estériles con endometriosis (24) lo que desencadena una respuesta inflamatoria local con proliferación de linfocitos T y células NK (*Natural Killer*) (25). Las células NK son las responsables del reconocimiento y destrucción de las líneas celulares que han migrado fuera de su medio habitual. En mujeres con endometriosis se ha demostrado una deficiente actividad citotóxica dependiente de células NK en el líquido peritoneal, lo que conllevaría a una deficiente depuración de los fragmentos endometriales presentes en el mismo (26).

Por otra parte, el líquido peritoneal es un medio rico en citoquinas, proteínas de bajo peso molecular solubles esenciales para la comunicación intercelular. Existe una hipersecreción de RANTES (*Regulated on Activation, Normal T-Cell Expressed and Secreted*), una citoquina presente en el líquido peritoneal y que está aumentada en las mujeres con endometriosis. Esta citoquina tiene una función quimiotáctica sobre monocitos y células-T memoria y actúa como mediador de inflamación en múltiples localizaciones. La secreción de RANTES está aumentada en respuesta a la IL-1 β , segregada por los macrófagos activados del líquido peritoneal. El TGF β es un componente fundamental en las redes de comunicación molecular asociadas a la endometriosis. Actúa inhibiendo la producción de interferón γ (IFN γ) e IL-10 por las células NK en el endometrio humano (27) La secreción de TGF β es

también mayor en el líquido peritoneal de las mujeres con endometriosis (26), lo que produciría una supresión de la vigilancia inmunitaria similar a la observada en el proceso de formación de metástasis en cáncer, facilitando la formación del implante endometriósico (28).

3. Adherencia al peritoneo e invasión de la matriz extracelular (MEC)

Los fragmentos endometriales viables que no son eliminados por el sistema inmune deben adherirse a la superficie peritoneal e iniciar un proceso de invasión del tejido subyacente hasta desarrollar la lesión endometriósica. La interacción célula a célula está mediada por las integrinas y estudios in vitro han demostrado que el TGF β facilita la adhesión de células endometriales estromales humanas en el peritoneo (29). La MEC es una compleja estructura glicoproteica que sirve de soporte celular y confiere una ultraestructura tridimensional específica a cada tejido. Además funciona como un medio para el transporte de señales celulares que modulan procesos tan diferentes como la angiogénesis, la proliferación y migración celular, las respuestas inflamatorias e inmunológicas y los procesos de reparación tisular (30). La correcta homeostasis de la MEC está regulada por la existencia de un tipo de enzimas proteolíticas conocidas como las metaloproteinasas (MMPs). Diversos estudios han demostrado una expresión anómala de los sistemas de las MMPs y de sus inhibidores TIMPs (*Tissue Inhibitor of Metalloproteinases*) en mujeres con endometriosis. Se ha identificado la expresión, en lesiones endometriósicas, de las MMPs -1, -2, -3 -7 y -9 y de TIMP-1 y -2 (31,32). Nuestro grupo ha descrito niveles incrementados de uPA y MMP-3 en endometrio de mujeres con endometriosis (33,34), sugiriendo que este incremento puede contribuir al potencial invasivo de las células endometriales. También se ha confirmado una reducción del TIMP-1 en el líquido peritoneal de las mujeres con endometriosis (35).

Es conocido que el TNF α y la IL-1 son activadores del sistema de las MMPs, lo que facilitaría la capacidad de invasión de los fragmentos endometriósicos. Diversos estudios han evidenciado un aumento de estas interleuquinas en líquido peritoneal de las pacientes con endometriosis, lo que facilitaría una hiperactivación de las MMPs y podría utilizarse como biomarcador de enfermedad en fluidos como suero y líquido peritoneal (36,37). Por otra parte, el exceso de TNF α en el líquido peritoneal de las mujeres con endometriosis aumenta la producción de prostaglandinas por las células endometriales epiteliales, promoviendo la liberación de citoquinas inflamatorias y la adhesión del endometrio ectópico al peritoneo (38). Se ha comprobado que el tratamiento con análogos de la hormona liberadora

de gonadotropinas (GnRH) en estas pacientes, produce una recuperación de los niveles normales de TIMP-1 (35). Además, la adición de TIMP-1 en la cavidad peritoneal parece prevenir el desarrollo de endometriosis en modelos de experimentación con roedores (39).

4. Angiogénesis y crecimiento de los implantes

De acuerdo con la teoría de la implantación, una vez el endometrio se une al peritoneo, debe establecerse una adecuada vascularización para la supervivencia del implante y el desarrollo de la enfermedad. El proceso de angiogénesis incluye la proliferación, migración y extensión de células endoteliales, la adhesión de estas células a la matriz extracelular, el remodelado de esta matriz y la formación de un lumen vascular (40). La angiogénesis está mediada principalmente por el VEGF-A (*Vascular Endothelial Growth Factor A*) y el PIGF (*Placental Growth Factor*) (41) que son capaces de controlar la formación de vasos sanguíneos y su permeabilidad al interactuar con dos receptores específicos (VEGFR-1 y VEGFR-2) (42). La mayoría de las funciones biológicas iniciadas por VEGF-A se transmiten a través del VEGFR-2 que tiene una localización exclusiva endotelial (43), mientras que el PIGF se une específicamente al VEGFR-1 que se encuentra en otras localizaciones del tejido. De esta forma el VEGF-A regularía la permeabilidad vascular y el PIGF contribuiría a la activación angiogénica amplificando la actividad del VEGF-A, estabilizando los vasos y movilizandocélulas madre progenitoras vasculares para asegurar la neoformación capilar (44).

La importancia de la angiogénesis en los implantes endometriósicos se demuestra por el pobre desarrollo de estas lesiones en modelos animales expuestos a agentes antiangiogénicos (45,46). Se ha observado un aumento de la secreción de VEGF por los macrófagos activados en el líquido peritoneal de las mujeres con endometriosis durante la fase proliferativa del ciclo menstrual (47), así como en el líquido peritoneal y el endometrioma ovárico (48). Además, existe mayor expresión de PIGF en células NK uterinas y líquido peritoneal de mujeres con endometriosis (49), lo que facilitaría la formación de una lesión vascularizada y viable en la zona de implantación peritoneal.

5. Inflamación, sangrado cíclico y progresión de enfermedad

Las glándulas y estroma del tejido endometrial ectópico mantienen una respuesta a las hormonas gonadales, produciendo una menstruación cíclica en el peritoneo que desencadena inflamación, adherencias y dolor. Esta respuesta se mantiene en el tejido ectópico a pesar de que los niveles de esteroides son menores que en el endometrio normal. Existe una producción local de estradiol mediada por un alto nivel de aro-

matasa que puede ser del orden de 400 veces mayor que en el endometrio eutópico. Además, existe una producción en el implante de prostaglandina E2 (PGE2), que es un potente estimulador de la actividad aromatasa, estableciéndose una retroalimentación positiva que permite el crecimiento del implante, incluso con niveles circulantes bajos de estradiol (50). Por otra parte, existe un ambiente proinflamatorio peritoneal con aumento de TNF y otras citoquinas que inducen la transcripción de la COX-2, la cual es una enzima limitante de la vía de la síntesis de prostaglandinas con potente actividad proinflamatoria y angiogénica (51,52). Además, la COX-2 participa en la retroalimentación positiva, lo que potencia la actividad aromatasa y la producción local de estradiol en las lesiones endometriósicas promoviendo la proliferación y crecimiento del implante (50).

b) Factores Moleculares

Los hallazgos sobre los mecanismos celulares de enfermedad se han podido matizar en los últimos años con un mejor conocimiento de los factores moleculares y genéticos que pueden originarlos.

Al margen de los mecanismos genéticos existen mecanismos epigenéticos que pueden provocar alteraciones de la transcripción genética sin necesidad de que se produzcan alteraciones de la secuencia de DNA. La epigenética es el estudio de modificaciones en la expresión de genes que no se encuentra en la secuencia del DNA y estas modificaciones son heredables. Se ha determinado la existencia de procesos epigenéticos de regulación, entre los que se encuentran: metilación del DNA, modificación de las histonas y, por último, el efecto de los RNAs de pequeño tamaño (microRNAs).

La metilación o transferencia de grupos metilo de promotores de DNA produciría cambios reversibles en el DNA que harían que determinados genes se expresen o no en función de factores externos. Este mecanismo se ha evidenciado en células cancerosas y en la endometriosis existiendo una pérdida de la función de un gen “protector” lo que desencadenaría el desarrollo del proceso tumoral o produciéndose una modificación de los receptores estrogénicos que facilitan el crecimiento e implantación de la célula en localizaciones ectópicas (53). También pueden ser metiladas las proteínas y regularse así su función.

Se ha demostrado recientemente que la existencia de microRNAs (miRNA). Los miRNAs son RNAs no codificantes de 21-22 nucleótidos que regulan la expresión génica y juegan un papel fundamental en los procesos biológicos. Estas moléculas pequeñas se unen a los mRNAs diana,

produciendo represión de la traducción y/o degradación del mRNA (54). Una expresión alterada de microRNAs se asocia con diversas enfermedades como el cáncer, la enfermedad cardiovascular y la endometriosis (45,56-58). Los miRNAs emergen como importantes reguladores de la expresión génica y parecen estar implicados en la mayoría de los procesos celulares y en muchas enfermedades.

Este descubrimiento ha supuesto una auténtica revolución en la comprensión de los mecanismos reguladores de la función celular y ha abierto una vía prometedora de nuevas líneas terapéuticas en la endometriosis. Existe evidencia de una regulación postranscripcional en las pacientes con endometriosis. Así pues, se han identificado diversos miRNAs que tienen una expresión diferenciada en tejidos endometriósicos (55-57). Existen miRNAs con dianas específicas identificadas. Así pues, el miR-126 potencia el VEGF y el FGF (*Fibroblastic Growth Factor*) mediante una represión de los inhibidores de estas vías, lo que desencadena el proceso de angiogénesis y el desarrollo de una vascularización madura (58). Este miRNA está altamente expresado en tejido endometrial ectópico en comparación con el eutópico (45,56). Recientemente, nuestro grupo de trabajo ha publicado un estudio de diversos miRNAs relacionados con la regulación angiogénica en endometrio eutópico, endometrio control y diversas lesiones endometriósicas, así como los niveles de mRNA y de proteína de factores angiogénicos (57). En dicho estudio observamos que tres miRNAs (-15b, -17-5p y -20a) estaban significativamente infra-regulados y tres supra-regulados (-21, -125a y -222) en endometrioma ovárico comparado con endometrio eutópico. Además, estudiando una posible relación entre los miRNAs y sus genes diana, encontramos una correlación inversa y significativa entre el miR-222 y los niveles proteicos de VEGF-A y entre el miR-17-5p y los niveles proteicos de un inhibidor de la angiogénesis la trombospondina -1 (TSP-1). Además, existe un gran número de miRNAs cuya expresión aumenta en el endometrio durante la ventana de implantación embrionaria y cuya disregulación podría intervenir en los mecanismos de fallo implantatorio en las mujeres afectas de endometriosis (59,60).

Una característica importante de los miRNAs es que poseen un patrón de expresión dependiente de tejido y tipo celular. Además, es de destacar la estabilidad de estas moléculas, su fácil detección y su asociación directa con parámetros pronósticos del diagnóstico clínico. Su presencia en múltiples fluidos biológicos, como el plasma, orina, líquido amniótico, líquido peritoneal y fluido seminal, los hacen candidatos a ser biomarcadores de enfermedad (57).

c) Factores Genéticos

Existe evidencia de un patrón de herencia poligénica en las pacientes con endometriosis, habiéndose encontrado un riesgo siete veces superior cuando existe historia familiar de enfermedad (61). Diversos estudios han detectado regiones en los cromosomas 7 y 10 que podrían ser responsables de una mayor susceptibilidad a la enfermedad, pero no se han identificado claramente los genes responsables de estos cambios (62,63). Existen polimorfismos genéticos en la población general que afectan a la codificación de factores importantes en procesos de remodelado tisular. Estas variaciones genéticas pueden contribuir a la expresión de proteínas relacionadas con la angiogénesis, el remodelado tisular o la respuesta inmunitaria y podrían explicar la importancia del componente genético en la enfermedad. Se han encontrado diferencias de expresión de polimorfismos en función del área geográfica estudiada lo que podría explicar las variaciones encontradas entre diferentes poblaciones e incluso servir como marcadores de riesgo de enfermedad. Nuestro grupo ha identificado una mayor frecuencia alélica de VEGF 936T en mujeres de raza blanca afectas de endometriosis lo que podría contribuir a un mayor riesgo de enfermedad (64). También encontramos, comparando los polimorfismos 4G/5G del PAI-1 (*Plasminogen activator inhibitor-1*) en 170 mujeres con endometriosis y 219 controles, una mayor expresión de PAI-1 en el endometrio de las mujeres con genotipo 4G/4G (65).

Se ha postulado que la endometriosis peritoneal, los endometriomas ováricos y la endometriosis rectovaginal tendrían un origen diferente con mecanismos fisiopatológicos bien diferenciados. Así pues, mientras el endometrioma y los implantes peritoneales se producirían por un mecanismo de implantación, los nódulos profundos rectovaginales se originarían a partir de un proceso de metaplasia o de restos embrionarios. Técnicas modernas de biología molecular han permitido estudiar los mecanismos genéticos implicados en el proceso de metaplasia. Se ha identificado un grupo de genes HOX de la familia homeobox cuya función principal es regular una diferenciación específica de los tejidos indiferenciados para cada localización anatómica de los mismos. Así pues el HOXA10 está implicado en la embriogénesis del epitelio, estroma y músculo uterino (66). Por otra parte HOXA9 se limita a la trompa de falopio, HOXA11 en las glándulas y epitelio cervical y HOXA13 está altamente expresado en el epitelio vaginal (66). La expresión de HOXA-10 y HOXA-11 varía durante el ciclo menstrual, aumentando de forma significativa durante la ventana de implantación. Sin embargo, el endometrio de las mujeres con endometriosis no presenta esta variación cíclica en la expresión de HOXA-10 y HOXA-11, lo que podría contribuir al proceso de esterilidad (67,68).

Por otra parte, el hallazgo de una marcada expresión de HOXA-10 y HOXA-13 en los nódulos rectovaginales y no en las lesiones peritoneales endometriósicas apoya la existencia de un origen diferente de estos dos tipos de enfermedad (69). Se ha sugerido que una manipulación genética de esta expresión génica de los genes HOXA podría mejorar las tasas de implantación embrionaria en mujeres con esterilidad debida a endometriosis (70). Es muy interesante el hallazgo de que la cirugía puede restablecer la expresión normal de HOXA10 en el endometrio de mujeres con endometriosis (69). Esto podría explicarse por alteraciones en los mecanismos de metilación y explicar la mejoría de las tasas de implantación embrionaria en pacientes intervenidas de endometriosis profunda retroperitoneal en las que no se ha realizado intervención directamente sobre los genitales internos (71).

MECANISMOS DE ESTERILIDAD

Existe una clara relación entre endometriosis y esterilidad. Un metanálisis de la fertilidad tras fecundación in vitro demuestra que las tasas de embarazo en pacientes con endometriosis son aproximadamente la mitad de las obtenidas en pacientes con factor tubárico (72). Sin embargo, no existe acuerdo en la literatura sobre los mecanismos por los cuales se produce la misma. Existe controversia en si el origen de la esterilidad se encuentra en la baja calidad ovocitaria o embrionaria o en la disminución de la receptividad endometrial en las pacientes con endometriosis (73).

Existe evidencia de una posible implicación de la enfermedad en la calidad del ovocito y del embrión. En esta línea, Pellicer y cols constataron que las pacientes que gestan con ovocitos donados de mujeres con endometriosis tienen menores tasas de embarazo en comparación a si los ovocitos provenían de mujeres sin la enfermedad (74). La peor calidad ovocitaria y embrionaria puede deberse a influencias del líquido peritoneal en el proceso normal de fecundación. Es conocido que la fecundación ocurre fisiológicamente en la región ampular de la trompa de Falopio, que se encuentra abierta al ovario y expuesta al medio peritoneal. Diversos estudios sugieren que el líquido peritoneal de las pacientes con endometriosis produce una inmovilización de los espermatozoides dependiente de la acción de los macrófagos, IL-1 e IL-6 (75-77). Por otra parte, el TNF α causa daño al DNA del espermatozoide, que es proporcional al tiempo de exposición, lo que aumentaría la peroxidación de la membrana y la apoptosis celular disminuyendo su capacidad fecundante (78,79). Además, el aumento de citoquinas como la IL-1 y RANTES en el líquido peritoneal contribuye a la disminución de la unión del espermatozoide con la zona pelúcida y dificulta la reacción acrosómica (80,81). Estu-

dios en líquido folicular han evidenciado anomalías en el ambiente folicular de las pacientes con endometriosis, existiendo un aumento de las concentraciones de IL-6, IL-1b, IL-10 y TNF α , así como una disminución de VEGF en el líquido folicular (82-84). Esta menor expresión de VEGF en el líquido folicular se ha identificado como una alteración clave para explicar la menor calidad embrionaria y las tasas de embarazo (85). Sugimami y cols identificaron un factor inhibidor de la captación ovocitaria (*OCL-ovum capture inhibitor*) que se encontraba aumentado en el líquido peritoneal de las pacientes con endometriosis y que sería el responsable de un fallo de la capacidad de la fimbria de captar el ovocito tras la ovulación (86).

Se han encontrado múltiples anomalías en la expresión de factores tisulares, angiogénicos y proteolíticos en el endometrio de las mujeres con endometriosis (33,34,87,88,89). Por otra parte, diversos autores han encontrado tasas de embarazo normales en pacientes con endometriosis tras hiperestimulación ovárica controlada, sugiriendo que el efecto de la endometriosis en la calidad ovocitaria es mínimo (90,91). Ferrero y cols, demostraron un aumento de la inmunoreactividad de apolipoproteína A-I en el epitelio luminal del endometrio eutéptico y líquido peritoneal de las pacientes con endometriosis, sugiriendo que esta proteína antiimplantatoria sería clave para una menor receptividad endometrial (92). La expresión de esta apolipoproteína daría una huella proteómica específica que podría permitir discriminar entre el endometrio receptivo y no receptivo para la implantación embrionaria (93). Por último, se han identificado autoanticuerpos de tipo IgG e IgA contra antígenos endometriales en mujeres con endometriosis que podrían ser responsables de una anormal receptividad endometrial limitando la implantación embrionaria (94).

LÍNEAS TERAPÉUTICAS

Existen múltiples líneas terapéuticas que se pueden emplear en las pacientes afectas de endometriosis que presentan dolor pélvico o esterilidad. Clásicamente los tratamientos quirúrgicos se han utilizado para realizar una extirpación de los implantes endometriósicos y una liberación de adherencias, con el objetivo de restablecer la anatomía normal. Sin embargo, el tratamiento quirúrgico se indica la mayoría de veces en casos de enfermedad avanzada o de localizaciones profundas e infiltrantes en retroperitoneo y no elimina el riesgo de recurrencia o persistencia de la enfermedad. Por otra parte, dado que la enfermedad depende del nivel de estrógenos circulantes y en el tejido, se han ensayado diferentes terapias médicas con el objeto de suprimir o modificar la normal producción de esteroides por el ovario. Al tratarse de una enfermedad crónica que afecta a la mujer de

TABLA 1

RESUMEN DE LÍNEAS TERAPÉUTICAS DE APLICABILIDAD EN LA ENDOMETRIOSIS			
LÍNEAS TERAPÉUTICAS	AGENTE	MECANISMOS	REFERENCIAS
Tratamientos convencionales	Estroprogestativos	Decidualización y atrofia endometrial.	97-99
		Disminución volumen menstrual.	
	Análogos GnRH	Supresión eje Ht-Hf-gonadal e hipoestronismo	103
	Andrógenos	Androgenización e inhibición esteroidogenesis	100-102
Líneas disponibles con evidencia de uso	DIU-LNG	Decidualización y atrofia endometrial	104,105
	Inhibidores Aromatasa	Reducción síntesis estrógeno tisular	106-108
Líneas disponibles sin evidencia de uso	Antagonistas progesterona	Bloqueo selectivo receptor progesterona	109-111
	SERMS	Supresión selectiva estrogénica tejido-dependiente (endometrio)	112
	Estatinas	Inhibición enzimática	113-117
	Antagonistas GnRH	Bloqueo del receptor de la GnRH	118,119
Líneas en investigación	SPRMS	Supresión selectiva gestagénica tejido-dependiente	120-123
	Inhibidores TNF α	Bloqueo actividad citoquina	124,125
	Ligando ER β	Efecto antiproliferativo endometrial por activación selectiva ER β y	126-130
	Inhibidores angiogénesis	Supresión de la neovascularización	89,131-138
	Inmunomoduladores	Restauración función inmune	139-143
	Inhibidores de las MMPs	Inhibición remodelado matriz extracelular	144
	Inhibidores miRNAs	Regulación postranscripcional	145

por vida es necesario encontrar nuevas terapias que permitan controlar los síntomas y mejorar los resultados reproductivos en función de la actividad social y las necesidades de las pacientes.

Los nuevos conocimientos en la fisiopatología de la endometriosis abren nuevas líneas terapéuticas de muy especial interés en los casos iniciales de enfermedad, los casos tratados en los que se pretenda prevenir recidivas y algunas de ellas con potencial aplicabilidad en pacientes con esterilidad (Tabla 1).

a) Líneas convencionales

Los tratamientos convencionales tienen como objetivo interferir en el crecimiento y la actividad de las lesiones endometriósicas, limitando el sangrado cíclico con el fin de mejorar la sintomatología. Los mecanismos por los que se puede conseguir este efecto son la creación de una pseudo-decidualización del tejido endometrial (estroprogestativos, gestágenos y agentes androgénicos) o mediante la inducción de un estado hipoestrogénico (análogos de la GnRH). Sin embargo, estos tratamientos interfieren directamente con la ovulación o con la receptividad endometrial por lo que limitan su uso en las pacientes con esterilidad. Además, su acción se limita a un control transitorio de los síntomas

sin producir una eliminación de las lesiones endometriósicas y no están exentos de efectos secundarios que deben considerarse.

Diversos estudios han demostrado la eficacia de los gestágenos, los agonistas de la GnRH y el danazol para suprimir la proliferación de los implantes endometriósicos y reducir la formación de adherencias (96). Sin embargo, una de las limitaciones del tratamiento médico clásico en la endometriosis es que su utilización en las pacientes estériles no ha demostrado eficacia en mejorar las tasas de embarazo, por lo que las guías internacionales desaconsejan su indicación como tratamiento de la esterilidad (94,95).

• Estroprogestativos

La anticoncepción hormonal oral se ha utilizado desde hace tiempo para tratar los síntomas de la endometriosis. Aunque no existe evidencia firme en la literatura, el uso de anticoncepción continua sin periodos de descanso podría disminuir el sangrado e inflamación en localizaciones ectópicas y mejorar el curso de la enfermedad (97).

También se han utilizado gestágenos como el acetato de medroxiprogesterona. Sin embargo se requieren dosis elevadas para lograr una supresión de la ovulación y existen

efectos secundarios como sangrado irregular y síndrome premenstrual.

Existe consenso en la actualidad sobre la utilidad del tratamiento posquirúrgico con anticonceptivos para minimizar el riesgo de recurrencias y aumentar el intervalo libre de síntomas (98). Un reciente metanálisis realizado por Vercellini y cols demostró una reducción de un 47% en la tasa de recurrencia tras cirugía en las pacientes que fueron tratadas con anticonceptivos orales en relación con las que no habían recibido nunca y esta reducción era además proporcional al tiempo de utilización (99).

- Danazol

El danazol es un agente androgénico con capacidad para producir a dosis elevadas una supresión del ciclo menstrual. Diversos estudios retrospectivos han demostrado su eficacia en el control del dolor en las pacientes con endometriosis (100). Su eficacia es similar a la de los análogos de la GnRH utilizados tras la cirugía por endometriosis (101). Sin embargo la frecuente existencia de efectos secundarios derivados de su acción androgénica hace abandonar de forma precoz esta terapia en la mayoría de las mujeres (102).

- Análogos de la GnRH (GnRHa)

Los GnRHa realizan una supresión de la función ovárica interfiriendo en la liberación hipofisaria de gonadotropinas. El estado hipoestrogénico resultante conlleva una reducción del volumen de las lesiones endometriósicas y un control del dolor. Sin embargo los efectos secundarios, como la sintomatología climatérica, la atrofia genital o la osteoporosis limitan su utilización a largo plazo. La utilización de terapia “addback” con estroprogestativos permite minimizar estos efectos adversos, aunque la existencia de una actividad aromatasa elevada en los implantes endometriósicos puede explicar que niveles bajos de estrógenos circulantes puedan estimular el crecimiento del tejido en localización ectópica. Un estudio randomizado evaluó la sintomatología dolorosa en función del uso postoperatorio durante 6 meses de GnRHa depot en 269 pacientes tratadas quirúrgicamente por endometriosis. A los dos años de la cirugía un 23,5% de las pacientes este tratamiento tenía síntomas severos en comparación con un 36,5% de las pacientes sin otro tratamiento asociado a la cirugía (103).

b) Líneas disponibles con evidencia para su utilización

- DIU LNG

El sistema de liberación intrauterina de levonorgestrel se ha utilizado inicialmente en pacientes con menorragia y deseo contraceptivo. Existe una liberación de dosis bajas de este

gestágeno a nivel local, lo que produce una decidualización del tejido y su paso a circulación general puede actuar sobre implantes endometriósicos en otras localizaciones peritoneales.

Vercellini y cols compararon en un estudio randomizado la utilización de DIU-LNG tras cirugía en pacientes con endometriosis, evidenciando una reducción absoluta de un 35% en las tasas de recurrencia cuando se utilizaba este dispositivo (104). Petta y cols compararon en otro estudio randomizado en 82 pacientes tratadas quirúrgicamente por endometriosis la eficacia del DIU-LNG con la utilización de GnRHa, encontrando una mejoría similar de los síntomas en los dos grupos, con una menor tasa de amenorrea en el grupo en que se utilizó un dispositivo intrauterino (105).

- Inhibidores de la aromatasa

La aromatasa es una enzima fundamental en la síntesis de estrógenos, ya que cataliza el paso de andrógenos (androstendiona y testosterona) a estrógenos (estrona y estradiol). Además, juega un papel fundamental en la inflamación ya que el estradiol aumenta la síntesis de PGE2, que es a su vez un potente inductor de la actividad aromatasa en el tejido. Se ha demostrado un aumento de la expresión de aromatasa en los implantes endometriósicos y en el endometrio eutópico de las pacientes con endometriosis, lo que podría facilitar la proliferación y la inflamación de fragmentos endometriales en estas localizaciones aún en presencia de bajos niveles de estradiol. Debido a que los inhibidores de la aromatasa de primera y segunda generación se asociaban a un importante espectro de efectos secundarios se ha desarrollado recientemente una nueva generación de estos fármacos, como el anastrozol y el letrozol, con mayor tolerabilidad y eficacia que sus predecesores.

Existen diversos estudios prospectivos no randomizados que han demostrado la eficacia de estos fármacos en el tratamiento de la endometriosis. La asociación de letrozol (2,5mg/día) con noretisterona se ha demostrado eficaz en el control de los síntomas de la enfermedad y en la reducción de los implantes endometriósicos (106). Es muy interesante el hallazgo de que la administración de anastrozol vaginal (0,25 mg/día) durante 6 meses en mujeres con endometriosis rectovaginal puede mejorar la dismenorrea y la función social (107). Este hallazgo abre nuevas opciones a la utilización de menores dosis de fármaco por una vía tópica para casos de enfermedad con afectación profunda retroperitoneal. Soysal y cols realizaron un estudio prospectivo randomizado en el que evidenciaron que la asociación de anastrozol (1mg/día) al GnRHa tras cirugía por endometriosis, aumentaba el intervalo libre de síntomas y disminuía las tasas de recurrencia (108).

c) Líneas disponibles sin evidencia para su utilización

- Antagonistas de la progesterona

Los antagonistas de la progesterona, como la mifepristona (RU486) tienen capacidad de bloquear selectivamente el receptor de la progesterona en las células endometriales, lo que puede comprometer la integridad funcional del endometrio. Estudios experimentales en primates han demostrado una reducción de los implantes endometriósicos con el uso de la mifepristona (109). Kettel y cols publicaron una serie de casos clínicos de mujeres con endometriosis tratadas con mifepristona por vía oral. Encontraron que con dosis de tan solo 50mg al día se obtenía una regresión de los implantes endometriósicos y de los síntomas dolorosos (110,111)

- Moduladores Selectivos del Receptor Estrogénico (SERMS)

Existe una amplia experiencia en la utilización de los SERMS en pacientes postmenopáusicas afectas de cáncer de mama (tamoxifeno) y en la prevención de la osteoporosis postmenopáusica (raloxifeno). Estos fármacos modulan el receptor estrogénico y tienen acciones antiestrogénicas o proestrogénicas en función del tejido diana. Estudios con raloxifeno en modelos animales preparados con explantes de tejido endometrial han demostrado una reducción del volumen de tejido ectópico de hasta el 70% tras 2 semanas de tratamiento (112).

- Estatinas

Diversos estudios sugieren que las estatinas pueden inhibir el crecimiento de células endometriales por un doble mecanismo de inhibición enzimática (reduciendo la HMG-CoA reductasa) y de supresión de genes que codifican proteínas implicadas en la inflamación y la angiogénesis. Se ha demostrado que la atorvastatina produce una reducción en la expresión de COX-2 (113-115) y VEGF (116,117) en experimentos realizados in vivo e in vitro.

- Antagonistas de la GnRH (GnRHant)

Los GnRHant producen una supresión rápida de la secreción de gonadotropinas mediante un mecanismo de competencia selectiva con el receptor de la GnRH endógena. De esta forma la supresión es más eficaz y se evita el efecto "flare up" inicial observado con los GnRHa. Se han ensayado protocolos de supresión con GnRHant en pacientes con baja respuesta en ciclos de fecundación in vitro, aunque un metanálisis de la literatura no evidencia mejoría con respecto a la supresión con GnRHa en pacientes con endometriosis (118). Estudios preliminares en animales han evidenciado un posible efecto beneficioso de estos fármacos en la inhibición del crecimiento del tejido endometriósico. Un estudio preliminar en 15 pacientes con endometriosis

tratadas con 3mg de cetrorelix semanal durante 8 semanas demostró una reducción de los síntomas en todas las pacientes y una disminución del estadio de la enfermedad comprobada por laparoscopia de second look en más de la mitad de los casos (119)

d) Líneas en desarrollo y futuras

- Moduladores selectivos del receptor de la progesterona

De manera análoga a los SERMS, los SPRMs tienen un efecto agonista/antagonista sobre los receptores de progesterona en dependencia del tejido sobre el que actúen. Se ha evidenciado un efecto antiproliferativo a nivel mamario (120). Existe además un efecto directo sobre la proliferación endometrial y la formación de vasos en el endometrio por lo que desencadenan amenorrea reversible. Por otra parte suprimen la producción local de prostaglandinas a nivel endometrial con un mínimo efecto sistémico, lo que puede frenar la inflamación y ser útil en el tratamiento de los síntomas de la enfermedad. (121). El primer SPRM utilizado en la clínica fue el Asoprisnil para el tratamiento de los fibromas uterinos y la endometriosis. Ha demostrado su eficacia en reducir la duración y la intensidad del sangrado menstrual de una manera dosis-dependiente en estudios en fase II (121). Es capaz de producir una supresión de la menstruación sin tener efectos sobre la ovulación y sin producir cambios en los niveles basales de estrógenos (122). Chwalisz y cols realizaron un ensayo clínico en 130 pacientes con endometriosis y dolor pélvico moderado y severo. Se utilizó el Asoprisnil a diferentes dosis (5, 10, and 25 mg) durante 12 semanas. Se observó una reducción de la dismenorrea se con las tres dosis y una tasa de amenorrea del 83% con la dosis de 25mg (123). No existieron efectos adversos severos en las pacientes tratadas. Los autores concluyen que una de las ventajas sobre el tratamiento con GnRHa es el mantenimiento de los niveles de estrógenos circulantes, lo que aumenta su tolerabilidad. Sin embargo, se ha observado un posible aumento del riesgo de hiperplasia endometrial en algunos pacientes, lo que puede ser una limitación para su uso habitual.

- Inhibidores del TNF-alfa

Como se ha referido con anterioridad, esta citoquina juega un papel fundamental en la atracción de macrófagos activados lo cual crea un ambiente inflamatorio favorable para la implantación de fragmentos endometriales en el peritoneo. Existen estudios en primates que han utilizado una proteína fijadora de TNF (*TNF binding protei-1, TBP-1*), administrada al endometrio menstrual antes de su implantación en la cavidad peritoneal. La TBP-1 era capaz de evitar el desarrollo de endometriosis en este modelo experimental en comparación con placebo, lo que abre una línea futura de posible aplicabilidad en el humano

(124,125).

- Ligandos del receptor estrogénico β (ER β)

La dependencia estrogénica del endometrio está mediada por la unión del estrógeno a su receptor a nivel del epitelio y estroma endometrial. Se ha identificado la existencia de dos receptores estrogénicos (ER) bien diferenciados: ER α y ER β (126). A nivel endometrial el ER alfa causa una proliferación del endometrio mientras que la función del ER β no está claramente establecida. Estudios preliminares in vivo sugieren que el uso de agonistas de ER β es capaz de producir regresión de las lesiones endometriósicas. Se ha postulado que el ER β podría actuar a nivel intracelular produciendo una inactivación del ER α lo que implicaría un efecto limitado al espacio intracelular con mínima repercusión fuera de la misma (127,128).

Los ligandos del receptor estrogénico beta (ER β -L) tienen 200 veces más afinidad por este receptor que por el alfa. Existen numerosos estudios experimentales que evalúan la aplicabilidad de los ligandos de receptores estrogénicos β en el tratamiento de la endometriosis. Estudios in vivo en roedores han evidenciado una reducción entre el 40 y 75% de las lesiones endometriósicas sin interferir con la ovulación. Estudios preclínicos han evaluado el tratamiento con ligando del ER β en mujeres con ciclos menstruales normales y patrón hormonal ovulatorio fue eficaz en controlar los síntomas de endometriosis sin efectos secundarios importantes (129). Mecanismos epigenéticos como la alteración de la metilación de DNA pueden ser responsables de un aumento de la expresión de ER β en células endometriósicas respecto al endometrio eutópico (53). Por otra parte, ciertos polimorfismos genéticos en el ER β (+1730 G/A) se han asociado a un mayor riesgo de esterilidad en pacientes con endometriosis, lo que podría explicar un diferente pronóstico reproductivo en pacientes con enfermedades de igual espectro clínico (130).

- Inhibidores de la angiogénesis

En la última década existe un interés creciente por el empleo de fármacos antiangiogénicos en la endometriosis debido a que se ha constatado claramente un aumento de formación de vasos a nivel de los implantes endometriósicos y en el endometrio eutópico de las pacientes con enfermedad (89). Sin embargo parece poco probable que este tipo de fármacos puedan influir en las manifestaciones o la progresión de las lesiones en estadios avanzados de enfermedad o en localizaciones infiltrantes profundas en retroperitoneo.

La utilización de inhibidores de la angiogénesis se ha demostrado eficaz en modelos en roedores, previniendo el crecimiento de nuevos vasos y el desarrollo de la lesión

endometriósica (131). Nap y cols (132) evaluaron diversas sustancias antiangiogénicas, como la angiostatina y Ac monoclonales anti-VEGF, en lesiones ya establecidas en el modelo in vivo demostrando, además de la posibilidad de prevención, un efecto de regresión de las lesiones bajo terapia antiangiogénica. Novella-Maestre y cols (133) demostraron la importancia de la vía dopaminérgica en la regulación de la angiogénesis en la enfermedad. De esta forma la carbegolina, un agonista dopaminérgico, demostró ser eficaz en inhibir la neoangiogénesis en un modelo experimental en roedores. Becker y cols demostraron que el tratamiento con endostatina era eficaz en prevenir las lesiones endometriósicas en roedores sin interferir con el ciclo hormonal, la fertilidad, el desarrollo normal del embarazo y sin evidenciar efectos teratógenos fetales (134). Esta línea abre futuras opciones en el desarrollo de terapia antiangiogénica en pacientes estériles con endometriosis existiendo diferentes vías de administración de estos factores. En este sentido, Dabrosin y cols demostraron la eficacia de la vía peritoneal en la administración de un vector adenovírico modificado genéticamente (AdAngiostatin) que producía una sobreexpresión transitoria del gen de la angiostatina (135). Sin embargo se producía una interferencia del normal funcionamiento hormonal y reproductivo del animal, lo que hace necesario más estudios para seleccionar la vía y forma de administración de esta terapia. Por otra parte, Park y cols demostraron en modelo en primates, más similares al humano, la inhibición del desarrollo de endometriosis mediante el bloqueo del receptor del VEGF (136). Existen pocos estudios clínicos que evalúen la terapia antiangiogénica en pacientes con endometriosis. Scapellini y cols trataron 10 mujeres con estadios avanzados de enfermedad mediante la administración de talidomida junto a un análogo de la GnRH, consiguiendo una mejoría de los síntomas de enfermedad y una regresión de las lesiones ováricas en el 80% de los casos (137).

Sin embargo, la terapia génica antiangiogénica no está exenta de riesgos para el paciente, ya que los vectores pueden producir toxicidad al infectar células normales, siendo el endometrio de estas mujeres uno de los tejidos susceptible de ser alterados. Recientemente, Rein y cols utilizaron vectores de adenovirus dirigidos contra el VEGF consiguiendo una inducción de la apoptosis de las células endometriósicas con una baja replicación viral en células hepáticas y uterinas. Estos hallazgos pueden constituir una nueva herramienta de terapia génica dirigida específicamente contra las células endometriósicas en localizaciones extragenitales (138).

- Inmunomoduladores

Como se ha señalado existen múltiples alteraciones de la

inmunidad celular y humoral que pueden ser responsables del desarrollo de la lesión endometriósica y de la recurrencia de la enfermedad. El medio peritoneal demuestra una disminución de la citotoxicidad medida por células NK y una disfunción del sistema inmune evidenciada por la hiperexpresión de numerosas citoquinas. Se han buscado diversas moléculas como posibles inmunomoduladores que restablezcan los mecanismos de defensa inmunitario a nivel celular para prevenir el desarrollo de enfermedad o la recurrencia. La pentoxifilina ha demostrado ser eficaz en inhibir la fagocitosis por macrófagos a la vez que promueve la liberación de enzimas proteolíticos por los macrófagos y granulocitos y reprime la producción de TNF- α (139). Estas funciones corrigen parcialmente la alteración inflamatoria y mejoran la respuesta inmune celular. Además, al no suprimir la ovulación, se puede utilizar en pacientes con endometriosis y esterilidad.

Balash y cols evaluaron las tasas de embarazo en 56 pacientes con endometriosis en estadios iniciales tratadas con pentoxifilina oral o con placebo. Las tasas de embarazo al año en el grupo de tratamiento (25%) y en el control (19%) no resultaron estadísticamente diferentes, pero la medicación fue bien tolerada y podría ser de utilidad en otros tipos de enfermedad sin interferir con las posibilidades reproductivas (140).

Se han utilizado otros inmunomoduladores en modelos experimentales en roedores. Keenan y cols utilizaron loxobina intraperitoneal, un inmunomodulador que potencia la actividad de citoquinas, produciéndose regresión de los explantes endometriósicos (141). Por otra parte Badawy y cols constataron la capacidad del IFN 2α para inhibir el crecimiento de células endometriósicas en cultivos (142). Ali y cols administraron IFN 2β intraperitoneal en 25 pacientes con endometriosis. Las dosis de IFN se ajustaban en función de la extensión de la enfermedad. La laparoscopia de second look realizada a los 3 meses demostró una reducción significativa en el estadio de la enfermedad (143). Sin embargo, la aceptabilidad de este tipo de estudios y la necesidad de realizar un segundo procedimiento quirúrgico es una limitación que debe considerarse en la evaluación de futuras líneas terapéuticas.

• Inhibidores de las metaloproteasas

Las metaloproteasas de la matriz extracelular están implicadas en los procesos de remodelado tisular y en los mecanismos de infiltración del implante endometriósico en el peritoneo. Su acción está regulado por inhibidores específicos (TIMPs). Se ha demostrado una mayor actividad de MMP-3 en tejido endometrial de mujeres con endometriosis y una mayor actividad de TIMP-1 en el endometrioma

ovárico. Lo que demostraría que el quiste endometriósico se trata de una lesión con bajo potencial infiltrativo en el tejido, lo que podría explicar su comportamiento diferencial con el cáncer de ovario (33,87). Mori y cols, realizaron un estudio in vivo utilizando un inhibidor específico de las MMPs (ONO-4817). Se evidenció una reducción del tamaño de estas lesiones en ratones en que se había inducido una adenomiosis uterina de forma experimental (144).

• Antagonistas de miRNAs

El conocimiento en las funciones de la gran familia de los miRNAs abre nuevas líneas terapéuticas de aplicación en la endometriosis. Los AntimiRs son oligonucleótidos de cadena simple diseñados sintéticamente para unirse de forma específica a miRNAs complementarios, previniendo la supresión de sus mRNAs diana y aumentando por tanto sus funciones. Según si la proteína codificada por este mRNA es activadora o supresora, observaremos un efecto biológico diferente en el tejido.

Por otra parte la represión de miR-15b y miR-16 origina un aumento de la transcripción de dos de sus dianas proangiogénicas, el VEGF-A y la ciclooxigenasa-2 (145). Pan y cols (55) demostraron que la expresión de COX-2 puede ser suprimida por los miR-199a y miR-16, encontrándose la expresión de ambos miRNAs reducida en las pacientes con endometriosis.

CONCLUSIONES

Se han realizado múltiples avances en el conocimiento de la fisiopatología de la endometriosis y en los tratamientos de la enfermedad. Es importante integrar estos conocimientos para poder definir líneas terapéuticas que se adapten a la realidad de las pacientes y encuentren el equilibrio adecuado entre control de sintomatología, opciones reproductivas y prevención de la posible recurrencia de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Somigliana E, Infantino M, Candiani M, Vignali M, Chiodini A, Busacca M. Association rate between deep peritoneal endometriosis and other forms of the disease: pathogenetic implications. *Hum Reprod* 2004;19:168–71.
2. Redwine DB. Ovarian endometriosis: a marker for more extensive pelvic and intestinal disease. *Fertil Steril* 1999;72:310–5.
3. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to premenstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1927;14:422–69.
4. Jenkins S, Olive DL, Haney AF. Endometriosis: pathogenetic implications of the anatomic distribution. *Obstet Gynecol* 1986;67:335–8.
5. Chapron C, Chopin N, Borghese B, et al. Deeply infiltrating en-

- dometriosis: pathogenetic implications of the anatomical distribution. *Hum Reprod* 2006;21:1839–45.
6. Al-Fozan H, Tulandi T. Left lateral predisposition of endometriosis and endometrioma. *Obstet Gynecol* 2003;101:164–6.
 7. Vercellini P, Busacca M, Aimi G, Bianchi S, Frontino G, Crosignani PG. Lateral distribution of recurrent ovarian endometriotic cysts. *Fertil Steril* 2002;77:848–9.
 8. Vercellini P, Chapron C, Fedele L, Frontino G, Zaina B, Crosignani PG. Evidence for Asymmetric Distribution of Sciatic Nerve Endometriosis. *Obstet Gynecol* 2003;102:383–7.
 9. Kapan M, Kapan S, Durgun AV, Goksoy E. Inguinal endometriosis. *Arch Gynecol Obstet* 2005;271:76–8.
 10. Gilabert-Estelles J, Zorio E, Castello JM, Estelles A, Gilabert-Aguilar J. Laparoscopic approach to right diaphragmatic endometriosis with argon laser: A case report and review of the literature. *J Minim Invasive Gynecol*. 2010;17:124–7
 11. Vercellini P, Abbiati A, Vigano P, et al. Asymmetry in distribution of diaphragmatic endometriotic lesions: evidence in favour of the menstrual reflux theory. *Hum Reprod* 2007;22:2359–67.
 12. Flieder DB, Moran CA, Travis WD, Koss MN, Mark EJ. Pleuropulmonary endometriosis and pulmonary ectopic decidualis: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 10 cases with emphasis on diagnostic pitfalls. *Hum Pathol* 1998;29:1495–503.
 13. Meyer R. Ueber den stand der Frage der Adenomyositis und Adenomyome in allgemeinen und insbesondere uber Adenomyositis serosoepithelialis und Adenomyometritis sarcomatosa. *Zbl Gynakol* 1919;43:745–50.
 14. Merrill JA. Endometrial induction of endometriosis across Millipore filters. *Am J Obstet Gynecol* 1966;94:780–90.
 15. Halban J: Metastatic hysteroadenosis. *Wien Klin Wochenschr* 1924, 37:1205-1206.
 16. Ueki M. Histologic study of endometriosis and examination of lymphatic drainage in and from the uterus. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:201–9.
 17. Possover M, Rhiem K, Chiantera V. The “neurologic hypothesis”: a new concept in the pathogenesis of the endometriosis? *Gynecol Surg Endosc Imaging Allied Techniques* 2005;2:107–11.
 18. Javert C: Pathogenesis of endometriosis based on endometrial homeoplasia, direct extension, exfoliation and implantation, lymphatic and hematogenous metastasis, including five case reports of endometrial tissue in pelvic lymph nodes. *Cancer* 1949;2:399-410.
 19. Nisolle M, Donnez J: Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertil Steril* 1997;68:585-96.
 20. Belaisch J, Audebert A, Brosens I, Canis M, Leroy J, Tran D: Physiopatologie de l'endometriose. In *L'endometriose*. Edited by Masson. Paris; 1999: 13-24
 21. Meresman GF, Vighi S, Buquet RA, Contreras-Ortiz O, Tesone M, Rumi LS. Apoptosis and expression of Bcl-2 and Bax in eutopic endometrium from women with endometriosis. *Fertil Steril* 2000;74:760-6
 22. Garcia-Velasco JA, Arici A, Zreik T, Naftolin F, Mor G. Macrophage derived growth factors modulate Fas ligand expression in cultured endometrial stromal cells: a role in endometriosis. *Mol Hum Reprod* 1997;5:642–650.
 23. Rahimi RA, Leof BE. TGF- β signaling: a tale of two responses. *J Cell Biochem* 2007;102:593–608.
 24. Sharpe-Timms KL, Zimmer RL, Ricke EA, Piva M, Horowitz GM. Endometriotic haptoglobin binds to peritoneal macrophages and alters their function in women with endometriosis. *Fertil Steril* 2002;78:810–9.
 25. Lebovic DI, Mueller MD, Taylor RN. Immunobiology of endometriosis. *Fertil Steril* 2001;75:1–10.
 26. Oosterlynck DJ, Meuleman C, Waer M, Koninckx PR, Vandeputte M. Immunosuppressive activity of peritoneal fluid in women with endometriosis. *Obstet Gynecol* 1993;82:206–12.
 27. Eriksson M, Meadows SK, Wira CR, Sentman CL. Endogenous transforming growth factor- β inhibits toll-like receptor mediated activation of human uterine natural killer cells. *Am J Reprod Immunol* 2006;56:321–8.
 28. Agic A, Xu H, Finas D, Banz C, Diedrich K, Hornung D. Is endometriosis associated with systemic subclinical inflammation? *Gynecol Obstet Invest* 2006;62:139–147
 29. Beliard A, Noel A, Goffin F, Frankenne F, Foidart JM. Adhesion of endometrial cells labeled with ¹¹¹Indium-tropolonate to peritoneum: a novel in vitro model to study endometriosis. *Fertil Steril* 2003; 79:724–9.
 30. Ingber D: Extracellular matrix and cell shape: potential control points for inhibition of angiogenesis. *J Cell Biochem* 1991;47:236-41.
 31. Koks C, Groothuis P, Slaats P, Dunselman G, de Goeij A, Evers J: Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in antegradely shed menstruum and peritoneal fluid. *Fertil Steril* 2000;73:604-12.
 32. Chung H, Lee J, Moon H, Hur S, Park M, Wen Y, Polan M: Matrix metalloproteinase-2, membranous type 1 matrix metalloproteinase, and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 expression in ectopic and eutopic endometrium. *Fertil Steril* 2002;78:787-95.
 33. Gilabert-Estelles J, Estellés A, Gilabert J, Castelló R, España F, Falcó C, Romeu A, Chirivella M, Zorio E, Aznar J: Expression of several components of the plasminogen activator and matrix metalloproteinase systems in endometriosis. *Hum Reprod* 2003;18:1516-22.
 34. Ramón L, Gilabert-Estelles J, Castelló R, Gilabert J, España F, Romeu A, Chirivella M, Aznar J, Estellés A: mRNA analysis of several components of the plasminogen activator and matrix metalloproteinase systems in endometriosis using a real-time quantitative RT-PCR assay. *Hum Reprod* 2005;20:272-8.
 35. Szamatowicz J, Ludański P, Tomaszewska I: Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1: a possible role in the pathogenesis of endometriosis. *Hum Reprod* 2002;17:284-8.

36. Bedaiwy MA, Falcone T, Sharma RK, Goldberg JM, Attaran M, Nelson DR, et al. Prediction of endometriosis with serum and peritoneal fluid-markers: a prospective controlled trial. *Hum Reprod* 2002;17:426–31.
37. Kondera-Anasz Z, Sikora J, Mielczarek-Palacz A, Jonca M. Concentrations of interleukin (IL)-1alpha, IL-1 soluble receptor type II (IL-1 sRII) and IL-1 receptor antagonist (IL-1 Ra) in the peritoneal fluid and serum of infertile women with endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;123:198–203
38. Zhang RJ, Wild RA, Ojago JM. Effect of tumor necrosis factor-alpha on adhesion of human endometrial stromal cells to peritoneal mesothelial cells: an in vitro system. *Fertil Steril* 1993;59:1196–201.
39. Bruner K, Matrisian L, Rodgers W, Gorstein F, Osteen K: Suppression of matrix metalloproteinases inhibits establishment of ectopic lesions by human endometrium in nude mice. *J Clin Invest* 1997;99:2851-7.
40. Vignali M, Infantino M, Matrone R et al. Endometriosis: novel etiopathogenetic concepts and clinical perspectives. *Fertil Steril* 2002;78: 665–78.
41. Ferrara N: Vascular endothelial growth factor: molecular and biological aspects. *Curr Top Microbiol Immunol* 1999;237:1-30.
42. Mattei M, Borg J, Rosnet O, Marmé D, Birnbaum D: Assignment of vascular endothelial growth factor (VEGF) and placenta growth factor (PLGF) genes to human chromosome 6p12-p21 and 14q24-q31 regions, respectively. *Genomics* 1996;32:168-9.
43. Millauer B, Wizigmann-Voos S, Schnürch H, Martinez R, Möller N, Risau W, Ullrich A: High affinity VEGF binding and developmental expression suggest Flk-1 as a major regulator of vasculogenesis and angiogenesis. *Cell* 1993;72:835-46.
44. Autiero M, Lutun A, Tjwa M, Carmeliet P: Placental growth factor and its receptor, vascular endothelial growth factor receptor-1: novel targets for stimulation of ischemic tissue revascularization and inhibition of angiogenic and inflammatory disorders. *J Thromb Haemost* 2003;1:1356-70.
45. Hull ML, Charnock-Jones DS, Chan CL, Bruner-Tran KL, Ossteen KG, Tom BD, Fan TP, Smith SK. Antiangiogenic agents are effective inhibitors of endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2889–99.
46. Becker CM, Rohwer N, Funakoshi T, Cramer T, Bernhardt W, Birsner A, Folkman J, D'Amato RJ. 2-methoxyestradiol inhibits hypoxia-inducible factor-1{alpha} and suppresses growth of lesions in a mouse model of endometriosis. *Am J Pathol* 2008;172:534–44.
47. Nisolle M. Morphometric study of the stromal vascularization in peritoneal endometriosis. *Fertil. Steril* 1993 59, 681–684.
48. McLaren J. Vascular endothelial growth factor and endometriotic angiogenesis. *Hum Reprod Update* 2000;6:45–55.
49. Li X, Charnock-Jones D, Zhang E, Hiby S, Malik S, Day K, Licence D, Bowen J, Gardner L, King A, et al: Angiogenic growth factor messenger ribonucleic acids in uterine natural killer cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1823-34.
50. Bulun SE, Zeitoun KM, Takayama K, Sasano H. Estrogen biosynthesis in endometriosis: molecular basis and clinical relevance. *J Mol Endocrinol* 2000;25:35–42.
51. Wu MH, Chen KF, Lin SC, Lgu CW, Tsai SJ. Aberrant expression of leptin in human endometriotic stromal cells is induced by elevated levels of hypoxia inducible factor-1alpha. *Am J Pathol* 2007;170:590–8.
52. Smith WL, Garavito RM, DeWitt DL. Prostaglandin endoperoxide H synthases (cyclooxygenases)-1 and -2. *J Biol Chem* 1996;271:33157–60.
53. Xue Q, Lin Z, Cheng YH, Huang CC, Marsh E, Yin P, Milad MP, Confino E, Reierstad S, Innes J, Bulun SE. Promoter methylation regulates estrogen receptor 2 in human endometrium and endometriosis. *Biol Reprod.* 2007;77:681-7.
54. Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell* 2004;116:281–97.
55. Pan Q, Luo X, Toloubeydokhti T, Chegini N. The expression profile of micro-RNA in endometrium and endometriosis and the influence of ovarian steroids on their expression. *Mol Hum Reprod* 2007;13:797–806.
56. Ohlsson Teague EMC, Van der Hoek KH, Van der Hoek MB, Perry N, Wagaarachchi P, Robertson SA, Print CG, Hull ML. MicroRNA-regulated pathways associated with endometriosis. *Mol Endocrinol* 2009;23:265–75
57. Ramón LA, Braza-Boïls A, Gilabert-Estellés J, Gilabert J, España F, Chirivella M, Estellés A. microRNAs expression in endometriosis: its relation to angiogenic factors. *Human Reprod* 2011; doi:10.1093/humrep/der 025. ISSN-0268-1161
58. Fish JE, Santoro MM, Morton SU, Yu S, Yeh RF, Wythe JD, Ivey KN, Bruneau BG, Stainier DY, Srivastava D. miR-126 regulates angiogenic signaling and vascular integrity. *Dev Cell* 2008;15:272–84.
59. Shingara J, Keiger K, Shelton J, Laosinchai-Wolf W, Powers P, Conrad R, Brown D, Labourier E. An optimized isolation and labeling platform for accurate microRNA expression profiling. *RNA* 2005;11:1461–70.
60. Chakrabarty A, Tranguch S, Daikoku T, Jensen K, Furneaux H, Dey SK. MicroRNA regulation of cyclooxygenase-2 during embryo implantation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:15144–9.
61. Simpson JL, Elias S, Malinak LR, Buttram VC Jr. Heritable aspects of endometriosis. I. Genetic studies. *Am J Obstet Gynecol* 1980;137:327-31.
62. Montgomery GW, Nyholt DR, Zhao ZZ, et al. The search for genes contributing to endometriosis risk. *Hum Reprod Update* 2008;14:447-57.
63. Treloar SA, Wicks J, Nyholt DR, et al. Genomewide linkage study in 1,176 affected sister pair families identifies a significant susceptibility locus for endometriosis on chromosome 10q26. *Am J Hum Genet* 2005;77:365-76
64. Cosin R, Gilabert-Estelles J, Ramon L, España F, Gilabert J, Romeu A, Estelles A. Vascular endothelial growth factor polymor-

- phisms (L460C/T, D405G/C, and 936C/T) and endometriosis: their influence on vascular endothelial growth factor expression. *Fertil Steril* 2009;92:1214-20.
65. Ramon L, Gilabert-Estelles J, Cosin R, Gilabert J, España F, Castello R, Chirivella M, Romeu A, Estelles A. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) 4G/5G polymorphism and endometriosis. Influence of PAI-1 polymorphism on PAI-1 antigen and mRNA expression *Thrombosis Research* 2008;122:854-60.
 66. Taylor HS, Vanden Heuvel GB, Igarashi P. A conserved Hox axis in the mouse and human female reproductive system: late establishment and persistent adult expression of the Hoxa cluster genes. *Biol Reprod*. 1997;57:1338-45.
 67. Gui Y, Zhang J, Yuan L, Lessey BA. Regulation of HOXA-10 and its expression in normal and abnormal endometrium. *Mol Hum Reprod* 1999;5:866-73.
 68. Taylor HS, Igarashi P, Olive DL, Arici A. Sex steroids mediate HOXA11 expression in the human periimplantation endometrium. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1129-35.
 69. Van Langendonck A, Luyckx M, Gonzalez MD, Defrere S, Donnez J, Squifflet J. Differential expression of genes from the homeobox A cluster in deep endometriotic nodules and peritoneal lesions. *Fertil Steril* 2010;94:1995-2000.
 70. Bagot CN, Troy PJ, Taylor HS. Alteration of maternal Hoxa10 expression by in vivo gene transfection affects implantation. *Gene Ther* 2000;7:1378-84.
 71. Stepniewska A, Pomini P, Bruni F, Mereu L, Ruffo G, Ceccaroni M, Scioscia M, Guerriero M, Minelli L. Laparoscopic treatment of bowel endometriosis in infertile women. *Human Reproduction* 2009;24:1619-25.
 72. Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2002;77:1148-55.
 73. Gupta S, Goldberg JM, Aziz N, Goldberg E, Krajcir N, Agarwal A. Pathogenic mechanisms in endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril* 2008;90:247-57.
 74. Pellicer A, Oliveira N, Ruiz A, Remohi J, Simon C. Exploring the mechanism(s) of endometriosis-related infertility: an analysis of embryo development and implantation in assisted reproduction. *Hum Reprod* 1995;10:91-7.
 75. Jha P, Farooq A, Agarwal N, Buckshee K. In vitro sperm phagocytosis by human peritoneal macrophages in endometriosis-associated infertility. *Am J Reprod Immunol* 1996;36: 235-7.
 76. Aeby TC, Huang T, Nakayama RT. The effect of peritoneal fluid from patients with endometriosis on human sperm function in vitro. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174: 1779-83.
 77. Pillai S, Rust PF, Howard L. Effects of antibodies to transferrin and alpha 2-HS glycoprotein on in vitro sperm motion: implications in infertility associated with endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 1998;39: 235-42.
 78. Buch JP, Kolon TF, Maulik N, Kreutzer DL, Das DK. Cytokines stimulate lipid membrane peroxidation of human sperm. *Fertil Steril* 1994; 62: 186-8.
 79. Perdichizzi A, Nicoletti F, La Vignera S, et al. Effects of tumour necrosis factor-alpha on human sperm motility and apoptosis. *J Clin Immunol* 2007; 27: 152-62.
 80. Sueldo CE, Kelly E, Montoro L, et al. Effect of interleukin-1 on gamete interaction and mouse embryo development. *J Reprod Med* 1990; 35: 868-72.
 81. Barbonetti A, Vassallo MR, Antonangelo C, et al. RANTES and human sperm fertilizing ability: effect on acrosome reaction and sperm/oocyte fusion. *Mol Hum Reprod* 2008;14:387-91.
 82. Pellicer A, Albert C, Mercader A, Bonilla-Musoles F, Remohi J, Simon C. The follicular and endocrine environment in women with endometriosis: local and systemic cytokine production. *Fertil Steril* 1998;70:425-31.
 83. Garrido N, Navarro J, Remohi J, Simon C, Pellicer A. Follicular hormonal environment and embryo quality in women with endometriosis. *Hum Reprod Update* 2000;6:67-74.
 84. Wunder DM, Mueller MD, Birkhauser MH, Bersinger NA. Increased ENA-78 in the follicular fluid of patients with endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006;85:336-42.
 85. Pellicer A, Albert C, Garrido N, Navarro J, Remohi J, Simon C. The pathophysiology of endometriosis-associated infertility: follicular environment and embryo quality. *J Reprod Fertil Suppl* 2000;55:109-19.
 86. Suginami H, Yano K. An ovum capture inhibitor (OCI) in endometriosis peritoneal fluid: an OCI-related membrane responsible for fimbrial failure of ovum capture. *Fertil Steril* 1988;50:648-53.
 87. Gilabert-Estelles J, Ramon LA, España F, Gilabert J, Castelló R, Estellés A. Plasminogen activators and plasminogen activator inhibitors in endometriosis. In "Tissue Remodeling Factors in the Physiology and Pathophysiology of the Female Reproductive Tract". *Front Biosci* 2005;10:1162-1176.
 88. Gilabert-Estelles J, Ramon LA, España F, Gilabert J, Castello R, Estellés A. Expression of the fibrinolytic components in endometriosis. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2006; 35:136-140.
 89. Gilabert-Estelles J, Ramón LA, España F, Gilabert J, Vila V, Réganon E, Castelló, Chirivella M, Estellés A. Expression of angiogenic factors in endometriosis: its relation to fibrinolytic and metalloproteinase (MMP) systems. *Hum Reprod* 2007;22:2120-7.
 90. Al-Azemi M, Bernal AL, Steele J, Gramsbergen I, Barlow D, Kennedy S. Ovarian response to repeated controlled stimulation in in-vitro fertilization cycles in patients with ovarian endometriosis. *Hum Reprod* 2000;15:72-5.
 91. Matalliotakis IM, Cakmak H, Mahutte N, Fragouli Y, Arici A, Sakkas D. Women with advanced-stage endometriosis and previous surgery respond less well to gonadotropin stimulation, but have similar IVF implantation and delivery rates compared with women with tubal factor infertility. *Fertil Steril* 2007;88:1568-72.
 92. Ferrero S, Gillott DJ, Remorgida V, Anserini P, Leung KY, Ragni N, Grudzinskas JG. Proteomic analysis of peritoneal fluid in women with endometriosis. *J Proteome Res* 2007;6:3402-3411.
 93. Brosens JJ, Hodgetts A, Feroze-Zaidi F, Sherwin RA, Fusi L,

- Salker MS, Higham J, Rose GL, Kajihara T, Young SL, Lessey BA, Henriët P, Langford PR, Fazleabas AT. Proteomic analysis of endometrium from fertile and infertile patients suggests a role for apolipoprotein A-I in embryo implantation failure and endometriosis. *Mol Hum Reprod* 2010;16:273–85.
94. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (ASRM). Endometriosis and Infertility. *Fertil Steril*. 2006;14:S156–60.
95. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D'Hooghe T, Dunselman D, Greb R, et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod*. 2005;20(10):2698–704.
96. Buttram VC, Reiter RC, Ward S. Treatment of endometriosis with danazol: report of a 6-year prospective study. *Fertil Steril* 1985;43:353–60.
97. Vercellini P, De Giorgi O, Mosconi P, Stellato G, Vicentini S, Crosignani PG. Cyproterone acetate versus a continuous monophasic oral contraceptive in the treatment of recurrent pelvic pain after conservative surgery for symptomatic endometriosis. *Fertil Steril* 2002;77:52–61.
98. Gambone JC, Mittman BS, Munro MG, Scialli AR, Winkel CA. Consensus statement for the management of chronic pelvic pain and endometriosis: proceedings of an expert-panel consensus process. *Fertil Steril* 2002;78:961–72.
99. Vercellini P, Somigliana E, Daguati R, Vigano P, Meroni F, Crosignani PG. Postoperative oral contraceptive exposure and risk of endometrioma recurrence. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:1–5.
100. Oral E, Arici A. Peritoneal growth factors and endometriosis. *Semin Reprod Endocrinol* 1996;14:257–67.
101. Morgante G, Ditto A, La Marca A, De Leo V. Low-dose danazol after combined surgical and medical therapy reduces the incidence of pelvic pain in women with moderate and severe endometriosis. *Hum Reprod* 1999;14:2371–2374.
102. Kauppila A. Changing concepts of medical treatment of endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993;72:324–36.
103. Vercellini P, Crosignani PG, Fadini R, Radici E, Belloni C, Simondi P. A gonadotrophin-releasing hormone agonist compared with expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:672–677.
104. Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, et al. Comparison of a levonorgestrel-releasing intrauterine device versus expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis: a pilot study. *Fertil Steril* 2003;80:305–9.
105. Petta CA, Ferriani RA, Abrao MS, et al. Randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a depot GnRH analogue for the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis. *Hum Reprod* 2005;20:1993–8.
106. Ailawadi RK, Jobanputra S, Kataria M, Gurates B, Bulun SE. Treatment of endometriosis and chronic pelvic pain with letrozole and norethindrone acetate: a pilot study. *Fertil Steril* 2004;81:290–6.
107. Hefler LA, Grimm C, van Trotsenburg M, Nagele F. Role of the vagina-ly administered aromatase inhibitor anastrozole in women with rectovaginal endometriosis: a pilot study. *Fertil Steril* 2005 Oct;84(4):1033–6.
108. Soysal S, Soysal ME, Ozer S, Gul N, Gezgin T. The effects of post-surgical administration of goserelin plus anastrozole compared to goserelin alone in patients with severe endometriosis: a prospective randomized trial. *Hum Reprod* 2004;19:160–7.
109. Grow DR, Williams RF, Hsiu JG, Hodgen GD. Antiprogesterone and/or gonadotropin-releasing hormone agonist for endometriosis treatment and bone maintenance: a 1-year primate study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1933–9.
110. Kettel LM, Murphy AA, Morales AJ, Ulmann A, Baulieu EE, Yen SS. Treatment of endometriosis with the antiprogesterone mifepristone (RU486). *Fertil Steril* 1996;65:23–8.
111. Kettel LM, Murphy AA, Morales AJ, Yen SS. Clinical efficacy of the antiprogesterone RU486 in the treatment of endometriosis and uterine fibroids. *Hum Reprod* 1994;9:116–20.
112. Swisher DK, Tague RM, Seyler DE. Effect of the selective estrogen receptor modulator raloxifene on explanted uterine growth in rats. *Drug Dev Res* 1995;36:43–5.
113. Hernandez-Presa MA, Martin-Ventura JL, Ortego M, Gomez-Hernandez A, Tunon J, Hernandez-Vargas P, et al. Atorvastatin reduces the expression of cyclooxygenase-2 in a rabbit model of atherosclerosis and in cultured vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis* 2002;160:49–58.
114. Wu S, Duan S, Zhao S, Cai Y, Chen P, Fang X. Atorvastatin reduces lipopolysaccharide induced expression of cyclooxygenase-2 in human pulmonary epithelial cells. *Respir Res* 2005;6:27–33.
115. Deng P, Zhao S, Dai H, Guan X, Huan H. Atorvastatin reduces the expression of COX-2 mRNA in peripheral blood monocytes from patients with acute myocardial infarction and modulates the early inflammatory response. *Clin Chem* 2006;52:300–3.
116. Sharma I, M. Dhawan V Mahajan N, Saha SC, Dhaliwal LK. In vitro effects of atorvastatin on lipopolysaccharide-induced gene expression in endometriotic stromal cells. *Fertil Steril* 2010;94:1639–46.
117. Oktem M, Esinler I, Eroglu D, Haberal N, Bayraktar N, Zeyneloglu HB, et al. High-dose atorvastatin causes regression of endometriotic implants: a rat model. *Hum Reprod* 2007;22:1474–80.
118. Benschop L, Farquhar C, van der Poel N, Heineman MJ. Interventions for women with endometrioma prior to assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Nov 10;11:CD008571.
119. Kupker W, Felberbaum RE, Krapp M, Schill T, Malik E, Die-drich K. Use of GnRH antagonists in the treatment of endometriosis. *Reprod Biomed Online* 2002;5:12–6.
120. Elger W, Bartley J, Schneider B, Kaufmann G, Schubert G, Chwalisz K. Endocrine pharmacological characterization of progesterone antagonists and progesterone receptor modulators with respect to PR-agonistic and antagonistic activity. *Steroids* 2000;65:713–23.
121. Chwalisz K, Garg R, Brenner RM, Schubert G, Elger W. Selective progesterone receptor modulators (SPRMs): a novel therapeutic

- tic concept in endometriosis. *Ann N Y Acad Sci* 2002;955:373-88.
122. DeManno D, Elger W, Garg R, Lee R, Schenider B, Hess-Stumpp H, Schubert G, Chwalisz K. Asoprisnil (J867): a selective progesterone receptor modulator for gynecological therapy. *Steroids* 2003;68:1019-32.
123. Chwalisz K, Mattia-Goldberg K, Lee M, Elger W, Edmonds A. Treatment of endometriosis with the novel selective progesterone receptor modulator (SPRM) asoprisnil. *Fertil Steril* 2004;82:S83-4.
124. Altan ZM, Denis D, Kagan D, Grund EM, Palmer SS, Nataraja SG. A long-acting tumor necrosis factor alpha-binding protein demonstrates activity in both in vitro and in vivo models of endometriosis. *J Pharmacol Exp Ther* 2010;334:460-6.
125. D'Hooghe TM, Cuneo S, Nugent N, et al. Recombinant human TNF binding protein-1 (r-hTBP-1) inhibits the development of endometriosis in baboons; a prospective, randomized, placebo and drug controlled study. *Fertil Steril* 2001; 76: S1.
126. Kuiper GGJM, Enmark E, Peltö Huikko M, et al. Cloning of a novel estrogen receptor expressed in rat prostate and ovary. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 1996; 93: 5925-30.
127. Pavao M & Traish AM. Estrogen receptor antibodies: specificity and utility in detection, localization and analyses of estrogen receptor alpha and beta. *Steroids* 2001;66:1-16.
128. Fujimoto J, Hirose R, Sakaguchi H & Tamaya T. Expression of estrogen receptor alpha and beta in ovarian endometriomata. *Mol Hum Reprod* 1999; 5:742-7.
129. Minutolo F, Macchia M, Katzenellenbogen BS, Katzenellenbogen JA. Estrogen receptor beta ligands: Recent advances and biomedical applications. *Med Res Rev* 2009 Dec 4. [Epub ahead of print].
130. Zulli K, Bianco B, Mafra FA, Teles JS, Christofolini DM, Barbosa CP. Polymorphism of the estrogen receptor β gene is related to infertility and infertility-associated endometriosis. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2010;54:567-71.
131. Hull ML, Charnock-Jones DS, Chan CL, Bruner-Tran KL, Os-teen KG, Tom BD et al. Antiangiogenic agents are effective inhibitors of endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88: 2889-99.
132. Nap AW, Dunselman GA, Griffioen AW, Mayo KH, Evers JL, Groothuis PG. Angiostatic agents prevent the development of endometriosis-like lesions in the chicken chorioallantoic membrane. *Fertil Steril* 2005;83: 793-5.
133. Novella-Maestre E, Carda C, Noguera I, Ruiz-Sauri A, Garcia-Velasco JA, Simon C, Pellicer A. Dopamine agonist administration causes a reduction in endometrial implants through modulation of angiogenesis in experimentally induced endometriosis. *Hum Reprod* 2009;24:105-35.
134. Becker CM, Sampson DA, Rupnick MA et al. Endostatin inhibits the growth of endometriotic lesions but does not affect fertility. *Fertil Steril* 2005;84:1144-9
135. Dabrosin C, Gyorffy S, Margetts P et al. Therapeutic effect of angiostatin gene transfer in a murine model of endometriosis. *Am J Pathol* 2002;161:909-18.
136. Park ACP, Ferin M, Xiao E, Zeitoun K. Inhibition of endometriosis development in Rhesus monkeys by blocking VEGF receptor: a novel treatment for endometriosis. *Fertil Steril* 2004;82:S71.
137. Scarpellini F, Sbracia M, Lecchini S & Scarpellini L. Anti-angiogenesis treatment with thalidomide in endometriosis: a pilot study. *Fertil Steril* 2002; 78: S87
138. Rein D, Schmidt T, Bauerschmitz G, Hampl M, Beyer IM, Paupoo AV, Curiel DT, Breidenbach M. Treatment of endometriosis with a VEGF-targeted conditionally replicative adenovirus. *Fertil Steril* 2010;93:2687-94.
139. Steinleitner A, Lambert H & Roy S. Immunomodulation with pentoxifylline abrogates macrophage-mediated infertility in an in vivo model: a paradigm for a novel approach to the treatment of endometriosis-associated subfertility. *Fertil Steril* 1991;55: 26-31.
140. Balasch J, Creus M, Fa' bregues F, Carmona F, Martinez-Roman S, Manau D, et al. Pentoxifylline versus placebo in the treatment of infertility associated with minimal or mild endometriosis: a pilot study randomized clinical trial. *Hum Reprod* 1997;12:2046-50.
141. Keenan J, Williams-Boyle P, Massey P, et al. Regression of endometrial explants in a rat model of endometriosis treated with the immune modulators loxoribine and levamisole. *Fertil Steril* 1999;72:135-41.
142. Badawy S, Etman A, Cuenca V, et al. Effect of interferon alpha 2b on endometrioma cells in vitro. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 417-20.
143. Ali AFM, Fateen B, Ezzet A, Badawy H, Ramadan A, El-tobge A. Laparoscopic intraperitoneal injection of human interferon- 2b in the treatment of pelvic endometriosis: a new modality. *Obstet Gynecol* 2000;95(Suppl):478-9.
144. Mori T, Yamasaki S, Masui F, et al. Suppression of the development of experimentally induced uterine adenomyosis by a novel matrix metalloproteinase inhibitor, ONO-4817, in mice. *Experimental Biology and Medicine* 2001; 226: 429-33.
145. Hua Z, Lv Q, Ye W, Wong CK, Cai G, Gu D, Ji Y, Zhao C, Wang J, Yang BB et al. MiRNA-directed regulation of VEGF and other angiogenic factors under hypoxia. *PLoS ONE* 2006;1:116.