

11217
61
2ej

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

**TRATAMIENTO DE LA ENDOMETRIOSIS CON AGONISTAS
GNRH COMPARADO CON EL DANAZOL,
EXPERIENCIA INSTITUCIONAL.**

~~DR. SAMUEL KARCHMER K.
DIRECTOR GENERAL
PROFESOR TITULAR~~

DEL. JESÚS MURREZ SEGURA
MÉDICO DE ENSEÑANZA Y
EDUCACIÓN PROFESIONAL

TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN:
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
P R E S E N T

DRA. GUADALUPE GOMEZ ZURIGA

Profesor Titular del Curso: Dr. Samuel Karchmer K.
Tutor: Dr. Valentín Ibarra Chavarría

FACULTAD DE MEDICINA	
<input type="checkbox"/>	SET. 6 1993 <input type="checkbox"/>
SECRETARIA DE SERVICIOS ESCOLARES DEPARTAMENTO DE POSGRADO CLH	



MEXICO, D. F.
FEBRERO 1993



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 está 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.

INDICE

- 1.- *Introducción.*
- 2.- *Etiopatogénia.*
- 3.- *Incidencia.*
- 4.- *Cuadro Clínico.*
- 5.- *Diagnóstico.*
- 6.- *Endometriosis-Esterilidad.*
- 7.- *Clasificación.*
- 8.- *Tratamiento.*
 - A) *Médico.*
 - B) *Quirúrgico.*
- Andógos y Antagonistas de GNRH.*
- 9.- *Objetivo.*
- 10.- *Material y Métodos.*
- 11.- *Resultados.*
- 12.- *Tablas y Gráficas.*
- 13.- *Discusión.*
- 14.- *Conclusiones.*
- 15.- *Bibliografía.*

INTRODUCCION

La Endometriosis es una de las patologías ginecológicas que mayor controversia ha despertado desde su descripción hasta la actualidad.

Esta controversia incluye tanto su etiopatogénia como su tratamiento, así como las implicaciones adversas que tiene sobre la fertilidad.

Esto a su vez ha hecho que se traten de encontrar métodos diagnósticos tempranos, y que continuamente se busque el tratamiento ideal para mejorar las posibilidades de embarazo.

La Endometriosis es definida como la presencia de tejido endometrial fuera de la cavidad uterina, con evidencia de actividad celular en las lesiones o por la progresión, tal como la formación de adherencias, o por interferencia con los procesos fisiológicos normales.

Se le encuentra implantado frecuentemente en el hueso pélvico, aunque puede encontrarse en órganos distantes o puede crecer en forma circunscrita simulando un tumor que se denomina endometrioma. Este tejido endometrial también puede penetrar en el miometrio y entonces se denomina Adenomiosis o Endometriosis interna, que es un entidad clínica diferente.

Una excelente alternativa de tratamiento para la Endometriosis lo constituye la pseudomenopausia provocada con la administración de análogos GNRH que según reportes en la literatura se obtienen excelentes resultados en cuanto a la sintomatología y a las tasas de embarazo logrados con este tratamiento, que se reportan de un 60 a un 70%.

El propósito de este trabajo es el de adquirir experiencia tanto en su efectividad terapéutica como el valorar sus efectos secundarios, comparándolos con otro grupo de pacientes tratadas con Danazol, con el que existe amplia experiencia institucional.

ETIOPATOGENIA

Se han propuesto numerosas teorías para explicar la etiopatogénia de la Endometriosis. (14). Un primer grupo de ellas póstula su origen a partir del trasplante de células endometriales, vehiculizadas a través de las trompas, los vasos linfáticos o sanguíneos, la siembra peritoneal o en ocasiones de intervenciones ginecológicas. (2).

Puesto que se han comprobado casos en mujeres carentes de útero y en varones, las hipótesis anteriores no bastan para dar cuenta de todas las situaciones. Un segundo grupo de teorías sugieren el inicio de la enfermedad por metaplasia de células celómicas totipotenciales, bajo la acción de estímulos inflamatorios, químicos u hormonales. (2).

La comprobación de ciertas variedades de Endometriosis, caracterizadas por la presencia de bolsillos o soluciones de continuidad en el peritoneo pélvico, ha llevado a plantear su posible origen a partir de vestigios embrionarios, procedentes de sistemas müllerianos secundarios que sufren involución parcial cuando disminuyen las hormonas esteroideas después del parto o bajo el influjo de la sustancia inhibidora mülleriana (13).

Dado que el reflujó de sangre menstrual por las trompas hacia el peritoneo es un hecho frecuente en mujeres normales, cabe preguntarse cuales son los factores que determinan, en una minoría de pacientes, la aparición de la Endometriosis.

Se ha invocado: a) una predisposición genética: la afección es más frecuente entre familiares de primer grado de quienes la padecen. (21,31).

b) factores hormonales: la Endometriosis acontece en edad genital activa o bajo la influencia de tratamientos estrogénicos; el embarazo, los anticonceptivos orales, el tabaquismo y el ejercicio físico parecen ejercer un efecto protector.(2).

c) Factores menstruales: es más frecuente cuando existen impedimentos totales o parciales para el flujo de la sangre menstrual, así como en pacientes con ciclos cortos (menos de 27 días) y sangrados prolongados (más de 7 días). (2).

d) Alteraciones inmunológicas: se han demostrado respuestas inmunitarias anormales en pacientes con Endometriosis, tanto a nivel celular como humoral, así como la presencia de autoanticuerpos. (12,34).

e) Modificaciones del medio peritoneal: se han visto variaciones en el volumen del líquido peritoneal, en el número, actividad fagocítica y secreción de sustancias por parte de los macrófagos, las que promoverían el crecimiento celular, modulando la respuesta inflamatoria y la reacción inmunológica. (14).

INCIDENCIA

La Endometriosis es un problema relativamente común en mujeres en edad fértil que afecta hasta 1 de cada 15 mujeres en dicha edad (10).

La prevalencia de la Endometriosis de acuerdo a la edad de las pacientes se reporta con una incidencia de 1 a 7% en mujeres de 15 a 44 años, se reporta que muy raramente se observa en mujeres menores de 15 años o mayores de 65. (2).

Recientemente con la identificación más temprana de las lesiones y la descripción de la Endometriosis acromiática se ha establecido que en los casos de esterilidad inexplicable, la frecuencia se puede incrementar hasta en un 70 u 80% de los casos. (17).

La Endometriosis se localiza más a menudo en la pélvis. El orden descendente de frecuencia es: Ligamento uterosacro y fondo de saco (71%), peritoneo de útero y salpinges (62%), ovarios (57%), tubo digestivo (37%), vías genitourinarias (16%) y otras localizaciones que incluyen las distantes (12%). (1).

CUADRO CLINICO

El reconocimiento clínico de los signos y síntomas de Endometriosis ha tenido un cambio notorio durante el último decenio.

Lo que es más importante, hoy se reconoce que el diagnóstico paso inadvertido en muchas mujeres con formas más leves de la enfermedad.

El uso difundido de la laparoscopia ha incrementado mucho la capacidad para valorar con exactitud la presencia y el grado de Endometriosis, lo que a su vez ha ampliado el espectro clínico de presentaciones que se sabe se relacionan con el padecimiento. El resultado final de este proceso ha sido un reto para que el médico esté consciente de las muchas y diversas manifestaciones clínicas de la Endometriosis, de modo que pueda detectarse con prontitud, caracterizarse con precisión e instituir un tratamiento óptimo. (1, 24).

Dentro de los síntomas referidos por las pacientes con Endometriosis se encuentran:

1.- Dolor pélvico: es un síntoma común de Endometriosis y se caracteriza por su variabilidad extrema en su presentación. Muchas mujeres con Endometriosis, aún con lesiones y formación de adherencias extensas, no manifiestan dolor. Por el contrario, algunas pacientes con enfermedad mínima y sin otra patología tienen dolor crónico y minusvalidante. Alrededor del 32% de las mujeres con dolor pélvico crónico tendrán endometriosis al hacer la valoración quirúrgica. (1).

2.- Dismenorrea: Se presenta del 50 al 63% de los casos, la cual es más sugestiva si empieza después de algunos años de menstruaciones relativamente indoloras y con la característica de ser progresiva en intensidad, llegando a ser incapacitante. (24).

3.- *Dispareunia: Habitualmente también es adquirida y creciente, se presenta del 19 al 28% de los casos.*

Finalmente algunas mujeres con Endometriosis presentan irregularidades menstruales en el 12 a 17% de los casos. (17).

Puede existir otra sintomatología variada por localizaciones fuera del tracto genital, pero son muy raras. (1,29).

Entre los signos que podemos encontrar se mencionan :

Masa pélvica. A veces en una paciente con Endometriosis, por lo demás asintomática se encontrará una masa pélvica. En un estudio realizado, 9% de las mujeres con masas pélvicas en quienes se efectuó valoración quirúrgica se encontró Endometriosis.

El efecto de la masa por lo general depende de un Endometrioma, pero puede surgir por adherencias en los anexos, que unen a las estructuras pélvicas entre sí. (24).

En el 40% presentan útero en retroversión pélvica. Es un hallazgo que se espera encontrar en una de cada tres mujeres a la evaluación física normal (9).

Los hallazgos físicos son variables al igual que los síntomas, por lo que son confiables, específicos o de valor diagnóstico.

DIAGNOSTICO

Si bien la clínica puede orientar en el diagnóstico, el mismo se basa en el reconocimiento histológico de glándulas y estroma endometrial en especímenes de biopsias, obtenidos por vía laparoscópica de zonas sospechosas.

A las formas macroscópicas típicas, se agregan las lesiones atípicas (Opacidad blanca del peritoneo, lesiones rojas, lesiones vesiculares, parches amarillo-café) (7).

La titulación de antígeno CA 125 en plasma más que hacer posible la identificación con Endometriosis, permitiría el seguimiento evolutivo de los casos diagnosticados y tratados. (20).

La ecografía es de utilidad para diagnosticar las lesiones quísticas, cuya naturaleza endometriósica deberá ser corroborada por laparoscopia y biopsia.

En otros casos puede utilizarse el uso de la Tomografía Computarizada y Resonancia Magnética para vigilar la evolución del padecimiento en ciertas circunstancias precisas, pero en la actualidad su exactitud no basta para el diagnóstico definitivo, ya que no está indicada rutinariamente. (1).

La observación histológica, así como el estudio de receptores hormonales, permite distinguir formas muy diferenciadas, que sufren cambios cíclicos similares a los del endometrio normotópico y variedades con menor respuesta a las variaciones del medio endocrino.

Esto explica la evolución variable de los focos frente a los tratamientos hormonales. (13).

Actualmente el método de elección para el diagnóstico de la Endometriosis es el uso de laparoscopia, la presencia de las lesiones deben ser documentadas por biopsias excisional. (24).

ENDOMETRIOSIS Y ESTERILIDAD

La relación entre Endometriosis y esterilidad resulta fácil de explicar en los casos severos, en los que existe distorsión anatómica y funcional de la relación tuboovarica o de la trompa. En los casos leves para sustentar la relación entre ambos hechos, se han invocado los siguientes factores:

a) Transtornos de la función ovárica: mayor frecuencia de anovulación, síndrome del folículo luteinizado y no roto, fase lútea inadecuada, debido a la influencia directa de las prostaglandinas o de otras sustancias, secundarias a retroalimentación inadecuada hipotálamo hipofisiaria, o a hiperprolactinemia. (24, 26, 28, 32).

b) Fagocitosis de los gametos por los macrófagos peritoneales (12).

c) Alteración de la motilidad útero-tubaria, por las prostaglandinas. (29,34).

d) Transtornos de la implantación.- consecutivos a depósitos de inmunoglobulinas o de complemento a nivel endometrial. (12).

Se demuestre o no que estos mediadores de esterilidad relacionados con Endometriosis operen, su importancia clínica actual yace en cómo ayudan al médico astuto en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad.

CLASIFICACION

Se han elaborado diversas clasificaciones de la Endometriosis que tienen como propósito unificar los criterios para comparar los casos pertenecientes a diferentes centros, facilitar la evaluación de la terapéutica y el pronóstico de patologías de entidad diversa y valorar la extensión de la enfermedad en pacientes que son seguidas en el curso del tiempo. (24).

El primer sistema ampliamente aceptado fué la de Acosta y colaboradores en 1973 que dividió los casos en leves, moderados y severos, de acuerdo a los siguientes elementos: a) extensión y tamaño de las lesiones, b) cicatrización y retracción del tejido afectado, c) adherencias pélvicas y peritubarias y d) afectación significativa del tracto urinario y digestivo. (9).

Kistner publicó una nueva clasificación en 1977. (19).

La sociedad americana de fertilidad (the American Fertility Society) estableció nuevos criterios en 1978, que fueron revizados en 1985. Divide la afección en mínima, leve, moderada y severa, de acuerdo a un sistema de puntaje, basado en: a) la localización (peritoneal u ovarica, superficial o profunda), b) el tamaño (menor de un centímetro, entre 1 y 3 centímetros, mayor de 3 centímetros), c) la obliteración (total o parcial) del fondo de saco de Douglas, d) la localización de las adherencias (ováricas o tubaricas) su magnitud (laminares o firmes) y el e) grado en que comprometen las estructuras involucradas (menos de un tercio, entre un tercio y dos tercios, más de dos tercios). (24). Se anexa tabla.

Hoy se utiliza la clasificación revizada de la Endometriosis por la sociedad Americana de Fertilidad, puesto que representa la valoración óptima de Endometriosis disponible en la actualidad. (24).



CLASIFICACION REVISADA DE LA ENDOMETRIOSIS "THE AMERICAN FERTILITY SOCIETY"

Traducido con permiso por Laboratorios Sterling de Venezuela S.A., 1990.

Nombre de la paciente: _____ Fecha: _____

Estado I (Mínima) - 1-5 Laparoscopia _____ Laparotomía _____ Fotografía _____
 Estado II (Leve) - 6-15 Tratamiento Recomendado _____
 Estado III (Moderada) - 16-40
 Estado IV (Severa) - >40
 Total _____ Pronóstico _____

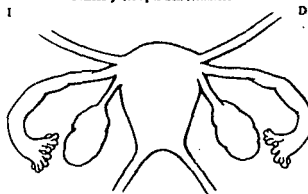
PERITONEO	ENDOMETRIOSIS	< 1cm	1-3cm	> 3cm
		Superficial	1	2
	Profunda	2	4	6
OVARIO	D Superficial	1	2	4
	Profunda	4	16	20
	I Superficial	1	2	4
	Profunda	4	16	20
OBLITERACION DEL FONDO DE SACO POSTERIOR		Parcial	Completa	
		4	40	
OVARIO	ADHERENCIAS	< 1/3 Incluido/a	1/3-2/3 Incluido/a	> 2/3 Incluido/a
	D Laxas	1	2	4
	Densas	4	8	16
	I Laxas	1	2	4
	Densas	4	8	16
	TROMPA	D Laxas	1	2
Densas		4*	8*	16
I Laxas		1	2	4
Densas		4*	8*	16

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

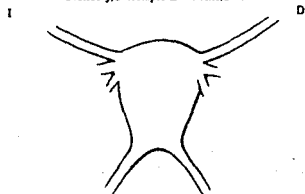
Endometriosis Adicional: _____

Patología Asociada: _____

Para Utilizarse Si
Ovarios y Trompas Son Normales



Para Utilizarse Si
Ovarios y/o Trompas Están Alterados



TRATAMIENTO

El tratamiento tiene por finalidad el alivio de los síntomas, ya se trate de dismenorrea, dispareunia o esterilidad. El tipo de tratamiento deberá adoptarse teniendo en cuenta la severidad de la afección, su historia natural, la edad de la paciente y su deseo procreativo. (30).

Existen opiniones divergentes en cuanto a si esta justificado el tratamiento en las formas mínimas o leves asociados con esterilidad. Por el contrario, la afección moderada o severa, que ocasiona daño tisular, requiere tratamiento activo, cualquiera que sea la sintomatología que presente.

En mujeres en edad de procrear son indiscutibles los beneficios del tratamiento combinado, médico y quirúrgico. En pacientes mayores, la terapéutica conservadora puede estar justificada, pero, aún en este grupo la terapia combinada puede permitir la conservación del tejido ovarico. (13).

A) MEDICO:

Se basa en la presunción de que la Endometriosis responde, al igual que el endometrio normotópico, a estímulos hormonales. El objetivo de esta terapéutica es lograr un medio hormonal poco favorable para el mantenimiento del tejido ectópico, ocasionando finalmente su regresión y reabsorción. No existe, sin embargo, un tratamiento hormonal capaz de lograr una total y completa desaparición de los implantes. Estos suelen persistir o recaer una vez interrumpida la medicación. (33).

Los medicamentos utilizados para el manejo de la Endometriosis tienen la finalidad de lograr un pseudoembarazo o una pseudomenopausia.

A) Pseudoembarazo.- Consiste en la administración de combinaciones estrógenos-progestágenos o de progestágenos a dosis suficientes para anular la función gonadotrópica, inhibir el ovario y ocasionar una decidualización y atrofia del tejido endometrial normotópico y ectópico. (33).

B) Pseudomenopausia.-

1.- Danazol: es un esteroide sintético, derivado de la 17 alfa etinil testosterona. Ejerce una acción antigonadotrófica, un efecto directo sobre la función ovárica, sobre el tejido endometrial, inmunológico y androgénico ocasionando su involución.

Se recomienda administrar el Danazol por vía oral a razón de 800 mg diarios, por períodos de 6 a 9 meses. Como efectos colaterales se mencionan aumento de peso, acné, hirsutismo y sequedad vaginal. (16).

2.- Gestrinona.- Es un derivado de la 19 Nostestosterona, que se fija a los receptores para andrógenos, progesterona, estrógenos y glucomineralocorticoides. Ocasiona desaparición de los picos mesocíclicos de FSH y LH, sin grandes variaciones de los niveles basales de dichas hormonas y conservación de la respuesta de GNRH.

Se administra por vía oral a dosis de 2.5 mgr dos veces por semana. El acné y el hirsutismo son moderados al igual que el aumento ponderal, referidas como reacciones secundarias. (25).

3.- Análogos de GNRH.- Se hará una descripción más amplia de estos medicamentos ya que son el motivo de estudio del presente trabajo.

C) Quirúrgico.-

En el manejo quirúrgico de la Endometriosis los métodos microquirúrgicos conservadores son los más empleados, dentro de ellos la cirugía laparoscópica, incluyendo el empleo del Laser.

Un concepto a tener en cuenta es que la cirugía será citoreductora y excepcionalmente, conseguirá la extirpación total de las lesiones. De lo anterior surge la necesidad de la terapéutica combinada, con tratamiento médico preoperatorio (8).

Dentro de las técnicas quirúrgicas utilizadas para la Endometriosis se mencionan:

1.- Técnica Laparoscópica por electrofulguración o por excisión del tejido endometrial.

Se han informado tasas de embarazo de un 40 a 57%, así como mejoría en el dolor. (27).

2.- Técnica Laparoscópica con Laser.- Los implantes endometriósicos se evaporizan mediante el Laser de dióxido de carbono. La tasa de embarazo varía de un 42 a 58 %. (23).

3.- Laparotomía Conservadora .- La técnica quirúrgica en una paciente con Endometriosis, especialmente en las que se interesan por la fertilidad subsecuente, debe incluir todos los principios de la microcirugía que preservan la integridad hística y reducen la formación de adherencias.

La tasa de embarazos se reporta de un 39 a un 60 % de acuerdo al estado de la enfermedad (35).

En pacientes que no tienen deseo de fertilidad o ésta no es posible por otro factor de esterilidad se recomienda el tratamiento quirúrgico radical con Histerectomía Total Abdominal con Salpingo-Oforectomía bilateral de preferencia, con lo cual se logra una curación del 100%(17).

ANALOGOS Y ANTAGONISTAS DE GNRH

ANALOGOS.- Uno de los últimos adelantos en el tratamiento de la Endometriosis ha sido el descubrimiento y la investigación de los andlogos de la hormona liberadora de GNRH.

La secuencia de aminoácidos del GNRH en el humano es : Glu-His-Ser-Tir-Gli-Leu-Arg-Pro-Gli NH₂. A partir de lo anterior se han sintetizado más de 2000 analogos GNRH dividiéndose estos en agonistas y antagonistas teniendo como común denominador la esteroidogénesis ovarica. (6).

Los andlogos del GNRH son pequeños peptidos que influyen en la secreción de gonadotropinas en la hipófisis, dependiendo de la forma de administración, si es continua la disminuyen, pero si es pulsátil lo aumentan,

Las implicaciones fisiológicas y terapéuticas de este decapeptido se incrementaron al realizar modificaciones estructurales de la fórmula original principalmente en la posición 6, en el residuo glicina, lo que incremento su potencia biológica en 350 a 400%. Así también esta modificación hace que la molécula tenga un incremento en la afinidad de unión de los receptores.

Las posiciones 5-6 y 9-10 son sitios importantes para la proteólisis y las modificaciones en esos sitios hacen a los andlogos resistentes a la degradación por enzimas proteolíticas.(6)

Es lógico pensar que aquellos análogos que se idearon para compensar lo que se suponía una falta de potencia de la GNRH, van a ser más eficaces en la desensibilización. De aquí la idea del uso de los análogos en la inducción del bloqueo transitorio del eje hipotálamo hipofisario gonadal.

MECANISMO DE ACCION.- Cuando la molécula de GNRH llega a la superficie de la célula gonadotropa se fija a un receptor específico. La propia fijación determina cambios en la configuración que dan lugar a la movilización del calcio intracelular por dos caminos. También se estudia la existencia de una tercera vía que actuaría a través de la fosfolipasa A2 incrementando la producción de ácido araquidónico y consecuentemente de leucotrienos. Todo ello desencadena la liberación inmediata de LH y FSH. Sin embargo, la afinidad de la molécula de GNRH por el receptor implica su permanencia durante más tiempo, lo que significa una serie de cambios en el comportamiento de toda la población de receptores. Simultáneamente, los receptores ocupados con una posición cercana en la superficie de la membrana tienden a reunirse a modo de parches o lunares. Lentamente estas zonas, formadas por receptores ocupados, se invaginan y penetran en el plasma celular, en un proceso de endocitosis constituyendo microesférulas de membrana con abundantes receptores que se denominan receptosomas.

Con este mecanismo, una cantidad variable de receptores quedan atrapados en el interior de la célula. Si el estímulo con GnRH es muy intenso, este proceso adquiere una gran actividad, rompiéndose el balance entre los receptores secuestrados y los de la superficie celular y disminuyendo, por lo tanto, la receptividad de la célula. Es lo que se denomina regulación negativa, o *down regulation*, de los receptores, que limita la capacidad de respuesta celular a menos estímulos.

Sin embargo, el proceso de sensibilización es más complejo y probablemente existen otros mecanismos, denominados globalmente de "neutralización", que son la consecuencia del agotamiento de las vías de reposición de receptores o del consumo de los depósitos intracelulares de hormonas antes de que el proceso de síntesis proporcione nuevo material para su liberación. Con estas evidencias resulta fácil imaginar que la sobre exposición de las células gonadotropas a la GnRH induce, a medio plazo, un bloqueo de su capacidad de respuesta. (6)

El objetivo de un análogo es remedar la acción de la hormona original, con mucha mayor intensidad y duración.

Los mecanismos por los cuales se obtiene un incremento de la acción estimuladora son:

- 1.-Aumentando la resistencia a la degradación enzimática.
- 2.-Aumentando la afinidad por el receptor.
- 3.-Agotando los mecanismos postreceptor mediante un incremento de la potencia.
- 4.-Disminuyendo la exposición a la metabolización a través de la fijación a proteínas plasmáticas o al tejido adiposo.

RESPUESTA A LA ADMINISTRACION DE LOS ANALOGOS.- La administración de un análogo da lugar a 2 etapas distintas y claramente diferenciables.

Primeramente se fija al receptor y provoca una respuesta importante de las células gonadotropas, con secreción mantenida de gonadotropinas. Estas actúan y dan lugar a una producción superior a la normal de esteroides por parte de la gónada, esta fase se denomina de activación. A esta fase le sigue la de neutralización hipofisiaria.(6)

PRESENTACIONES Y VIAS DE ADMINISTRACION.- Los análogos se pueden administrar por vía intranasal, en forma subcutánea diariamente o intramuscularmente de depósito de liberación lenta.

Quizá la forma más sencilla y eficaz sea la inyección de liberación prolongada. La duración aconsejada de tratamiento es por 6 meses.(6)

EFFECTOS SECUNDARIOS.- Los efectos indeseables con mayor repercusión clínica son los relacionados con el estado de hipoestrogenismo inducido por los propios andálogos. Clínicamente llaman la atención, de forma relativamente inmediata, las manifestaciones de tipo menopáusicas; bochornos, irritabilidad, depresión insomnio, sequedad vaginal, etc. (6)

Aunque no sean visibles clínicamente, resultan más preocupantes los efectos del hipoestrogenismo sobre la resorción ósea y, en consecuencia sobre la masa ósea total. El impacto que esta aceleración en el proceso de resorción va a tener sobre la masa ósea dependerá de la importancia del hipoestrogenismo, de la duración del tratamiento y de la masa ósea previa.(3,8)

CONTRAINDICACIONES.- Se encuentran contraindicados en pacientes embarazadas o susceptibles de estarlo durante el tratamiento.(4).

OBJETIVOS

OFRECER OTRA ALTERNATIVA TERAPEUTICA PARA LA ENDOMETRIOSIS

**ACTUALIZACION Y DISCUSION DEL MANEJO DE LA ENDOMETRIOSIS
CON LOS ANALOGOS GNRH.**

**INCREMENTAR EL CONOCIMIENTO Y EXPERIENCIA DE
ESTOS MEDICAMENTOS DENTRO DEL INPer**

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio prospectivo longitudinal comparativo en el Instituto Nacional de Perinatología (INPer), en 2 grupos de pacientes con diagnóstico de endometriosis por laparoscopia con características similares.

Las pacientes fueron seleccionadas al azar de la consulta externa de ginecología, que consultaban por esterilidad, realizándose una evaluación clínica de síntomas y signos de endometriosis, confirmandose dicho diagnóstico mediante laparoscopia.

Los criterios de inclusión fueron;

- 1) Que se encontrarán dentro de un rango de edad de 20 a 35 años,
- 2) Diagnóstico clínico y laparoscópico de endometriosis,
- 3) Con estadio I y II de acuerdo a la Sociedad Americana de Fertilidad (FAS),
- 4) Sin antecedente de tratamiento médico-quirúrgico para la endometriosis,
- 5) Que no tuvieran otra causa aparente de esterilidad,
- 6) Que no tuvieran otro tipo de patología asociada.

Los criterios de exclusión fueron ;

- 1) Aquellas pacientes que no reunían los criterios de inclusión.
- 2) Que presentaran intolerancia al tratamiento.
- 3) Con abandono del mismo.
- 4) Las que no acudieron a sus controles adecuadamente.

En un período comprendido del 10 de noviembre de 1991 al 31 de agosto de 1992 se incluyeron 20 pacientes con diagnóstico confirmado de endometriosis las cuales se dividieron en 2 grupos;

GRUPO No. 1 .- 10 Pacientes se incluyeron para tratamiento con andlogos GNRH, se manejaron con Acetato de Leuprolide de depósito (Lucrin Depot de Lab , Abbot de Méx.), el preparado incluyó un vial de dosis única que contiene microesferas liofilizadas de Acetato de Leuprolide de 3.75mgrs incorporado a un copolimero biodegradable de ácido láctico y glucolítico, el cual se administro intramuscularmente cada 28 días por 6 dosis.

GRUPO No. 2.- 10 pacientes se incluyeron para tratamiento con Danazol(Ladogal de Lab Winthrop), en tabletas de 200 mgrs , administrándose una dosis de 800 mgrs al día por 6 meses..

Se les realizó a las pacientes de ambos grupos los siguientes estudios; a) De terminación basal de LH,FSH y Estradiol (E2) durante el periodo de tratamiento.
b) Determinación mensual de LH FSH y E2 durante el período de tratamiento.
c) Al finalizar el tratamiento se les realizo laparoscopia diagnóstica de segunda mirada.

Se definió como última menstruación, aquella después de la cual se suprimió el flujo menstrual; y como restitución de la misma cuando reinicio el sangrado posterior al último ciclo de tratamiento.

Todas las determinaciones hormonales se hicieron en duplicado utilizando estuches de radioinmunoanálisis comercialmente disponibles; FSH,LH,9Amsterdam Internacional, Amsterdam UK) y el Estradiol (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles California U.S.A).

El coeficiente de variación intraensayo e intraensayo de cada una de las hormonas analizadas osciló y fue FSH 3.3-5.0% y 5.4-10.3%; LH 4.3% y 4.6-5.8%, Estradiol 3,2-6.25 y 4.6-5.8%.

Las variables analizadas en ambos grupos fueron las siguientes;

- 1) Edad,
- 2) Peso,
- 3) Tiempo de esterilidad,
- 4) Síntomas y signos previos y durante el tratamiento.
- 5) Periodo de suspensión y reinicio menstrual durante y posterior al tratamiento,
- 6) Reacciones adversas,
- 7) Valores hormonales,
- 8) Hallazgos laparoscópicos de segunda mirada,
- 9) Embarazos logrados posterior al tratamiento.

RESULTADOS

Del periodo del 1.º de nov. 1991 al 31 agosto de 1992 se lograron reunir 20 pacientes. En el grupo 1 la edad mínima fue de 24 años, con máxima de 35 años, con una media de 31 años.

En el grupo 2 la mínima fue de 25 años máxima de 35 años con media de 31 años. (Tabla 1).

GRUPO 1 .- El peso promedio al inicio del tratamiento fue de 63.3 Kgs. , y durante el tratamiento no se presentó incremento ponderal.

GRUPO 2 .- El peso promedio fue de 63.6 Kgs. 7 pacientes durante el tratamiento presentaron incremento de peso de un 10-20%.

Todas las pacientes de ambos grupos acudieron por esterilidad; en el grupo 1 seis tuvieron esterilidad primaria, con mínima de 3, máxima de 10 años, media de 5 años; 4 cursaron con esterilidad secundaria con mínima de 2 máxima de 5 años y media de 3 años.

En el grupo 2 con esterilidad primaria 8 pacientes, con mínima de 3 años, máxima de 8 años con media de 4 años, 2 con esterilidad secundaria de 4 y 5 años. (TABLA 5 2 Y 3).

Los síntomas previos al tratamiento fueron:

GRUPO 1 : Dismenorrea 7 , Dispareunia 3 y 3 estaban asintomáticas.

GRUPO 2 : Dismenorrea 9, Dispareunia 3 y 1 asintomática.

(TABLA 4)

En ambos grupos se obtuvo una remisión total de los síntomas de endometriosis, al final del primer mes de tratamiento.

El estado de la endometriosis fue :

GRUPO 1 : 2 pacientes con estado I, y 8 pacientes en estado II.

El estado de la endometriosis fue;

GRUPO 2 : 1 paciente en estado I y 9 en estado II

(TABLA 5)

GRUPO 1: El flujo menstrual se suspendió en 9 pacientes posterior al primer mes de tratamiento, 1 paciente presentó manchado en el día 14 del ciclo por 2 días, suspendiéndose totalmente la menstruación después del segundo mes de tratamiento.

GRUPO 2: El flujo menstrual se suspendió en 10 pacientes después del primer mes de tratamiento.

(TABLA 6)

Los efectos adversos reportados fueron en el GRUPO 1: a)Bochornos 5. b)Resequedad vaginal 3. c)Insomnio 3. d) Cefalea 2. e)Irritabilidad I, y 3 asintomáticas. (TABLA 7)

Los efectos adversos reportados fueron en el GRUPO 2: a)Incremento de peso 7, b) Acné 7. c) Hirsutismo 5, d) Cefalea 3. e) Cambio en el tono de voz 2.

(TABLA 8)

Los valores hormonales en el GRUPO I basales con media de FHS 6 mIU/ml, LH 8mIU/ml, E2 60pg/ml, los cambios durante el tratamiento fueron; FSH 4mIU/ml , LH 4mIU/ml E2 10 pg/ml. (Gráfica 1,2,3)

Los valores hormonales en el GRUPO 2 basales media de; FSH 6 mUI/ml, LH 7mUI/ml, E2 70 pg/ml, los cambios durante el tratamiento fueron media de ; FSH 3 mUI/ml, LH 4 mUI/ml, E2 40 pg/ml.(Gráfica 1,2,3)

GRUPO 1: Se realizaron 5 laparoscopías de segunda mirada, en las cuales no se encontró evidencia macroscópica de endometriosis, en las 5 pacientes restantes no se ha realizado el estudio por encontrarse aún en tratamiento.

GRUPO 2 Se realizaron 8 laparoscopías de segunda mirada, encontrándose en 7 de ellas sin evidencia macroscópica de endometriosis, en 3 pacientes no se ha realizado por encontrarse aún bajo tratamiento, al corte para este reporte.

(TABLA 9)

En relación a los embarzos logrados hasta el momento en el GRUPO 1 1 paciente

GRUPO 2 3 pacientes

A las cuales se les administró posterior al tratamiento inductores de ovulación.

(GRAFICA 4)

EDAD MEDIA EN AMBOS GRUPOS

GRUPO I	GRUPO II
EDAD MINIMA 24 AÑOS	EDAD MINIMA 25 AÑOS
MEDIA 31 AÑOS	MEDIA 31 AÑOS
EDAD MAXIMA 35 AÑOS	EDAD MAXIMA 35 AÑOS

TABLA No.1

TIPO Y TIEMPO MEDIO DE ESTERILIDAD

<p>GRUPO I n-10 PAC.</p> <p>ESTERILIDAD PRIMARIA (6 PACIENTES)</p> <p>MINIMA- 3 AÑOS MEDIA- 5 AÑOS MAXIMA- 10 AÑOS</p>	<p>GRUPO II n-10 PAC.</p> <p>ESTERILIDAD PRIMARIA (8 PACIENTES)</p> <p>MINIMA - 3 AÑOS MEDIA- 4 AÑOS MAXIMA- 8 AÑOS</p>
--	---

TABLA No. 2

TIPO Y TIEMPO DE ESTERILIDAD

GRUPO 1 N- 10 PAC	GRUPO 2 N- 10 PAC.
<p>(ESTERILIDAD SECUNDARIA) (4 PAC.)</p> <p>MINIMA - 2 AÑOS MEDIA - 3 AÑOS MAXIMA- 5 AÑOS</p>	<p>(ESTERILIDAD SECUNDARIA) (2 PAC.)</p> <p>(1) 4 AÑOS (1) 5 AÑOS</p>

TABLA No. 3

SINTOMAS POR ENDOMETRIOSIS PREVIOS AL TRATAMIENTO

SINTOMAS

DISMENORREA

DISPAREUNIA

ASINTOMATICAS

	DISMENORREA	DISPAREUNIA	ASINTOMATICAS
GRUPO 1 (N - 10 PAC)	7	3	3
GRUPO 2 (N - 10 PAC)	9	3	1

TABLA No. 4

**ESTADIFICACION DE LA ENDOMETRIOSIS
POR LA CLASIFICACION REVISADA DE LA
SOCIEDAD AMERICANA DE FERTILIDAD**

GRUPO I	GRUPO II
----------------	-----------------

ESTADIO I	2 PAC.	ESTADIO I	1 PAC.
ESTADIO II	8 PAC.	ESTADIO II	9 PAC.
TOTAL	10 PAC.	TOTAL	10 PAC.

TABLA No. 5

SUPRESION Y REINICIO MENSTRUAL EN LOS 2 GRUPOS

Supresión Menstrual		Reinicio Menstrual (post. tratamiento)	
9 PAC.. 1er. ciclo	10 PAC.. 1er. ciclo	10 PAC.. 1er. mes	10 PAC.. 1er. mes
1 PAC 2o.ciclo			

grupo 1	grupo 2	grupo. 1	grupo 2
---------	---------	----------	---------

TABLA 6.-

REACCIONES SECUNDARIAS REFERIDAS POR LOS PACIENTES

GRUPO 1

PAC. 1	INSOMNIO BOCHORNO VAGINA SECA
2	INSOMNIO BOCHORNO CEFALEA
3	ASINTOMATICA
4-5	BOCHORNOS VAGINA SECA
6	INSOMNIO CEFALEA BOCHORNOS
7	ASINTOMATICA
8	CEFALEA ACNE DIAFORESIS
9	VAGINA SECA DIAFORESIS IRRITABILIDAD BOCHORNOS
10	ASINTOMATICA

TABLA No. 7

REACCIONES SECUNDARIAS MANIFESTADAS GRUPO 2

PAC. 1 NAUSEA- INCREMENTO DE PESO. ACNE

2.- NAUSEA- CEFALEA, IRRITABILIDAD, ACNE.

3.-HIRSUTISMO,CAMBIO DE VOZ, INCREMENTO
DE PESO.

4.- AUMENTO DE PESO, ACNE

5.- AUMENTO DE PESO, ACNE, HIRUTISMO

6.- AUMENTO DE PESO , CEFALEA,
RESEQUEDAD VAGINAL

7.- HIRUTISMO, ACNE, CEFALEA

8.- CAMBIO TONO DE VOZ, AUMENTO DE
PESO, HIRUTISMO

9.- ACNE, HIRUTISMO, SEQUEDAD VAGINAL

10.- ACNE, AUMENTO DE PESO

TABLA No. 8

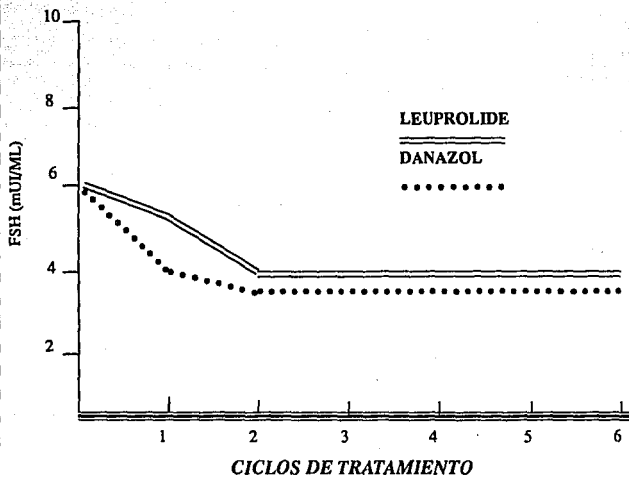
REPORTE LAPAROSCOPIA SEGUNDA MIRADA

HALLAZGOS

	LAPAROSCOPIAS REALIZADAS	NO REALIZADAS	SIN EVIDENCIA	CON EVIDENCIA ENDOMETRIOSIS
GRUPO 1	5	6	5	0
GRUPO 2	8	2	7	1

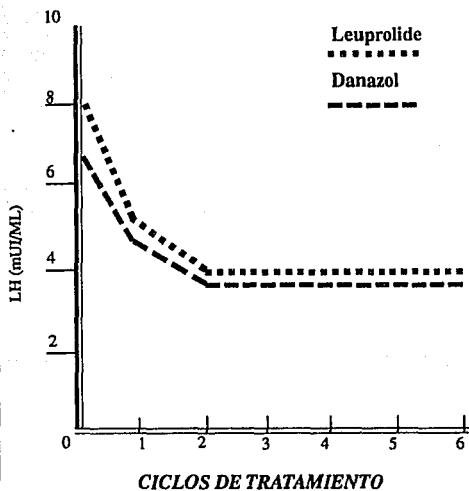
TABLA No. 9

CAMBIOS DE FSH DURANTE EL TRATAMIENTO DEL GRUPO 1 Y GRUPO 2



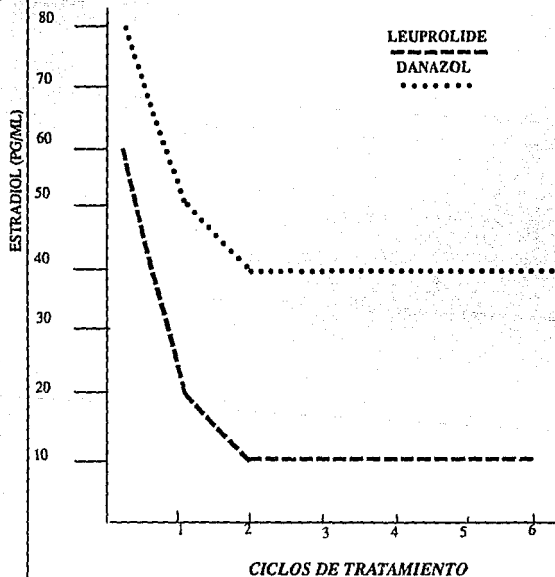
GRAFICA No. 1

**CAMBIOS DE LH DURANTE EL
TRATAMIENTO LEUPROLIDE
(GPO.1)Y DANAZOL (GPO. 2)**



GRAFICA No. 2

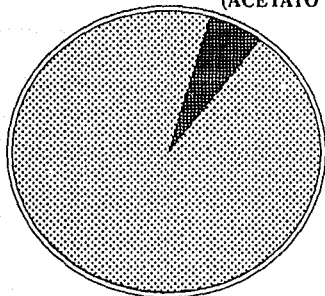
**CAMBIOS DEL ESTRADIOL DURANTE EL
TRATAMIENTO DE LEUPROLIDE
(GPO. 1) DANAZOL (GPO. 2)**



GRAFICA 3

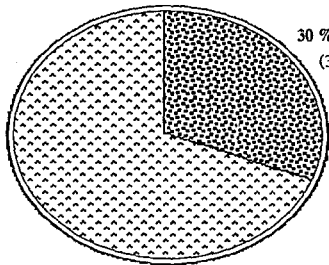
TASA DE EMBARAZO POSTERIOR AL TRATAMIENTO

GPO. 1
10 % (1)
(ACETATO DE LEUPROLIDE)



GPO. 2 (DANAZOL)

30 %
(3)



GRAFICA 4.

DISCUSION

Existe mucha controversia en el tratamiento de la endometriosis uno de los manejos mejor evaluados a sido con el Danazol, sin embargo recientemente varios autores han reportado resultados similares o mejores con los análogos de GNRH.

El propósito del presente estudio fue comparar los resultados de ambos tratamiento en nuestra población con el fin de adquirir experiencia institucional con el uso de análogos.

Las pacientes de los 2 grupos estudiados tuvieron características similares entre sí.

La mejoría de los síntomas como la dismenorrea se obtuvo en ambos grupos posterior al primer ciclo de tratamiento, lo cual puede ser explicado por la supresión del ciclo menstrual, ya que se reporta que la elevación en la presión intrauterina inducidas por las prostaglandinas, que se cree originan la dismenorrea, pueden elevar lo suficiente la presión uterina como para incrementar el volumen del flujo menstrual retrógrado. En la literatura se menciona una remisión de los síntomas con tratamiento con GNRH de un 85 a 90%, y con Danazol de un 60 a 100%.

Los efectos adversos más frecuente relacionados con el Acetato de Leuprolide dependen de la inducción temporal del hipogonadismo como (Bochornos 82%, sequedad vaginal 20%, cefalea 17%). Aunque no podemos manejar porcentajes en nuestro estudio por lo pequeña de la muestra, sin embargo para fines comparativos los resultados en nuestras pacientes fueron 9 Bochornos 50%, sequedad vaginal 30%, cefalea 20%).

Los efectos indeseables más frecuentes relacionados con el Danazol son asociados con las propiedades androgénicas y anabólicas de este medicamento como incremento de peso, acné, hirsutismo, algunos autores mencionan dichos efectos en un 60% de las pacientes, por lo cual algunas tienden a abandonar el tratamiento. En resultados de este trabajo se reporta un porcentaje del 70% de dichos efectos similares a la literatura.

Tanto las reacciones secundarias hipoestrogénicas y androgénicas se reportan que son reversibles al suspender el tratamiento.

En estudios preliminares sugieren que los análogos GNRH están asociados con una pequeña pero significativa disminución en la densidad trabecular del hueso, sin embargo después de terminar el tratamiento y recuperar la función ovárica de estradiol la densidad trabecular regresa a valores normales en un periodo de 6 meses. Aunque no pudo evaluarse dicho efecto hipoestrogénico sobre la densidad ósea es necesario reevaluar la fotodensitometría para corroborar lo reportado por la literatura.

Los niveles hormonales (FSH, LH y E2) en ambos manejos (Danazol y Acetato de Leuprolide) disminuye durante el tratamiento consecuentemente provocando amenorrea en las pacientes restituyéndose a valores normales al suspender el tratamiento con reinicio de la menstruación.

Las tasas de embarazo reportadas con los análogos GNRH varía de un 60 a 70% comparado con un 40 a 53% con Danazol. No podemos hacer una comparación ya que la mayoría de las pacientes recientemente terminaron el tratamiento, ya que debemos esperar un tiempo razonable para obtener resultados comparativos.

Un factor que puede impedir el uso de los análogos lo constituye el aspecto económico, pues su costo es muy elevado.

CONCLUSIONES

La efectividad en la remisión de los síntomas y macroscópica de la endometriosis fue similar tanto con el Acetato de Leuprolide como con el Danazol.

Sin embargo puede ser una alternativa de manejo terapéutico para la endometriosis, en pacientes que no toleren el Danazol.

Los efectos secundarios pueden ser mejor tolerados por las pacientes con análogos GNRH, que en pacientes tratadas con Danazol, sin embargo hay que tener presente que el efecto que tienen sobre la densidad ósea los análogos, ya que las pacientes sometidas al tratamiento son jóvenes.

Para valorar la tasa de embarazo en ambos grupos de pacientes es necesario continuar el presente estudio para obtener resultados finales y evaluar en forma completa dicha incidencia.

Queda por ver la utilidad de los antagonistas de larga duración para mantener una situación hipogonadal sostenida, pudiendo ser en el futuro otra alternativa en el manejo de la endometriosis.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Adamson D. *Diagnosis and Clinical Presentation of Endometriosis.* *Obstet Gynecol.* 162; 2, 568. Feb. 1990.
- 2.- Barbieri R. *Etiology and Epidemiology of Endometriosis .* *Am J Obstet Gynecol.* 162;2, 565. Feb 1990.
- 3.- Bergquist Ch. *Effects of Nafarelin Versus Danazol on Lipids and Calcium Metabolism.* *Am J Obstet Gynecol.* 162; 2, 589. 1990.
- 4.- Burry K. *Nafarelin in the management of Endometriosis ; Quality of Life Assessment.* *Am J Obstet Gynecol.* 166; 2, 735. 1992.
- 5.- Buttram V. *Evolution of the Revised American Fertility Society Classification of Endometriosis.* *Fertil Steril.* 43; 3, 347. 1985.
- 6.- Calaf J. *GNRH Analogs Past, Present and Future.* *Drugs* 26; 1, 1 1990.
- 7.- Cook A, Rock J. *The role of Laparoscopy in the Treatment of Endometriosis.* *Fertil Steril* 55; 4, 663. 1991.
- 8.- Chong A, Keene M, Thornton N. *Comparison of three Modes of Treatment for Infertility Patients with Minimal Pelvic Endometriosis.* *Fertil Steril* 53; 3, 407. 1990.

- 9.- De Cherney A, Polan M, Lee R, Boyers S. *Decision Making in Infertility*. Firts Edition B.C.Decker Inc. Philadelphia. 1988.
- 10.- Dglugi J, Miller J. *The treatment of Endometriosis of Leuprolide Acetate Depot. Fertil Steril* 54;3, 419. 1990.
- 11.- Dmowski W, Radwansk E, Biner Z. *Ovarian Suppresion Induced with Bucerelin or Danazol in the management of Endometriosis. Randmized Comparative Stdy. Fertil Steril.* 51, 395. 1989.
- 12.- Fakh H, Baggett B , Holtz G. *Interleuckin -I a Posible Role in the Infertillity Associated with Endometriosis. Fertil Seteril* 47; 2, 213. 1987.
- 13.- Ferraari R, *Avances en Endometriosis. Rev. Lat Est. y Fert.* 5; 2, 65. 1991.
- 14.- Gleicher N, Roey A. *Is Endometriosis an Autoimmune Disease ?. Obstet Gynecol* 70; 1, 115. July 1987.
- 15.- Henzl M, Kwei L. *Efficacy and Safety of Nafarellin in the Treatment. Am J Obstet Gynecol* 162; 2, 570. 1990.
- 16.- Hickok L, Burry K, Cohen N. *Medical Treatment of Endometriosis; a compaaarison of the Suppressive Effects of Danazol and Nafarellin on Reproductive Hormones. Fertil Steril* 56; 1, 622. 1991.
- 17.- Ibarra V. *Endometriosis;Implicaciones en Esterilidad e Infertilidad. Temas Selectos en Reproducción Humana. Editor. Samuel Karchmer .* 49. 1989.
- 18.- Jacobson J. *Effects of Nafarelin on Bone Density. Am J Obstet Gynecol .* 162; 2. 591. 1990.

19.- Kistner R, Siegler A, Behrmen S. Suggested Classification for Endometriosis. *Fertil Steril* 28; 1008. 1977.

20.- Konincký P, Riittinon L, Seppala M. CA-125 and Placental Protein 14 Concentrations in Plasma and Peritoneal Fluid of Women with Deeply Infiltrating Pelvic Endometriosis. *Fertil Steril* 57; 3, 523. 1992.

21.- Lambk, Hoffman G, Family Trait Analysis : A Case Control Study of 43 Women with Endometriosis and Their Best Friends. *Am J Obstet Gynecol.* 154; 596, 1986.

22.- Luciano A, Turksoy N, Carleo J, Evaluation of Oral Medroxyprogesterone Acetate in the Treatment of Endometriosis. *Obstet Gynecol.* 72; 3, 323. Sep. 1988.

23.- Martin D. Laparoscopia con Laser de Dioxido de Carbono para Tratar Endometriosis. *Clinic Gynecol Obstet.* 3; 577. Ed Interamericana 1991.

24.- Muse K. Manifestaciones Clinicas y Clasificación de la Endometriosis. *Clinic Gynecol Obstet.* 4; 787. Ed Interamericana 1988.

25.- Palacio A. Tratamiento de la Endometriosis con Gestrinona. *Rev. Lat. Est. Fer.* 5; 2, 48. 1991.

26.- Pittaway D, Ellington Ch. Preclinical Abortions and Endometriosis. *Fertil Steril.* 49; 2, 221. 1988.

27.- Redwine D. Conservative Laparoscopic Excision of Endometriosis by Sharp Dissection: Life Table Analysis of Reoperation and Persistent or Recurrent Disease. *Fertil Steril.* 56; 4, 628. 1991.

- 28.- Ronsberg L, Kauppila A, Rajaniemi H: Luteinizing Hormone Receptor Disorder in Endometriosis. *Fertil Steril.* 42; 3,64. 1984.
- 29.- Sgarlata C. Prostaglandins and Endometriosis. *AM J. Obstet Gynecol.* 152; 901, 1985.
- 30.- Shaw R. Nafarelin in the Treatment of Pelvic pain Caused by Endometriosis. *Am J. Obstet Gynecol.* 162; 2., 574. 1990.
31. Simpson J, Elias S, Malinak L. Heritable Aspects of Endometriosis I : Genetic Studies . *Am J. Obstet Gynecol* 137; 327. 1980.A
- 32.- Speroff L, Glass R. Kase N: *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility.* Fourth Edition. William Wuilkins, Baltimor . 198. 1989.
- 33.- Vierikko P, Kauppila A, Ronneberg L, Vihko R. Steroidal Regulation of Endometriosis Tissue; Lack of Induction of 17 B- Hydroxysteroid Dehydrogenase Activity by Progesterone, Medroxyprogesterone Acetate, or Danazol. *Fertil Steril* 43; 2, 218. 1985.
- 34.- Voorhis B, Huertner P, Clark M. Immunohistochemical Localization of Prostaglandin H, Synthase in the Female Reproductive Tract and Endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 163; 1, 57. 1990.
- 35.- Wilson E. Tratamiento Quirurgico de Endometriosis. *Clinic Obst Ginec.* 4; 786, 1988 Ed Interamericana .