

11217  
124  
2º



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

EVALUACION DE LOS NIVELES HORMONALES  
EN PACIENTES CON ENDOMETRIOSIS  
TRATADAS CON DANAZOL.

  
DR. SAMUEL KARCHMER K.  
DIRECTOR GENERAL  
PROFESOR TITULAR

  
DR. JESUS HERNANDEZ SEGURA  
COMPTONOLÓGICO, ENGENEER Y  
FISICAPROFESOR PROFESIONAL

**T E S I S**  
PARA OBTENER EL TITULO EN LA ESPECIALIDAD DE  
GINECOLOGIA - OBSTETRICIA  
P R E S E N T A :  
DRA. ROSA ONDINA RAMOS OVALLE



MEXICO, D. F.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

1991



## **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...**

	Páginas
1-INTRODUCCION	1
2-DEFINICIONES Y EPIDEMIOLOGIA	2
3-FACTORES DE RIESGO	3
4-ETIOLOGIA E HISTOGENESIS	4
5-PATOLOGIA	8
6-DIAGNOSTICO CLINICO	9
7-AUXILIARES DE DIAGNOSTICO	11
8-CLASIFICACION DE LA ENDOMETRIOSIS	12
9-TRATAMIENTO: Introducción	16
MANEJO EXPECTANTE	17
MANEJO MEDICO:	18
ANALGESICOS	19
COMBINADOS	20
DANAZOL	21
GnRH-a	27
MANEJO QUIRURGICO CONSERVADOR	29
MANEJO QUIRURGICO DEFINITIVO	30
10-MATERIAL Y METODOS	33
11-RESULTADOS	36
12-CONCLUSIONES	39
13-GRAFICAS Y TABLAS	40
14-BIBLIOGRAFIA	43

### **INTRODUCCION:**

La endometriosis es una enfermedad que afecta la mujer en los años reproductivos, limitando su fertilidad y alterando su salud - aunque no pone en peligro su vida. No se sabe porque algunas mujeres adquieren la enfermedad, pero està bien establecido que su per-  
-sistencia y diseminaciòn estan favorecidas por las hormonas ovarí-  
-cas.

La teoría postulada por Sampson sobre la menstruaciòn retro-  
grada como factor etiológico juega probablemente el papel más im-  
portante en su desarrollo, pero la patogènesis de la enfermedad es  
mucho más compleja y aún no bien clara.

Existen diversos estudios que apoyan que el sistema inmune puede  
jugar un papel significativo en la fisiopatología de la enferme-  
dad, la cual puede ser un desorden sistémico.

El diagnòstico de endometriosis se puede realizar por lapa-  
roscopia y/o laparotomía, las técnicas no invasoras no son úti-  
les para realizar el diagnòstico de manera certera.

### **DEFINICION:**

Endometriosis: es una entidad en la que el tejido endometri-  
al aberrante se localiza en lugares fuera del útero adquiriendo  
forma de implantes, placas, nòdulos. Todos responden a los cam-  
bios hormonales del endometrio uterino normal, produciendo detri-  
tus menstruales cíclicamente.

**ADEMOMIOSIS:** es la localización, de tejido endometrial dentro del miometrio.

**IMPLANTES:** estos comprenden estroma o glándulas endometriales que crecen formando una lesión única que puede variar de forma microscópicas a varios centímetros.

**PLACAS:** son grupos de implantes que varían de tamaño. Cuando una lesión es suficientemente grande como para palparse se denomina: **Módulo**. Cuando el implante contiene hemosiderina se les llama **Quiste o endometrioma**. [1,2]

**EPIDEMIOLOGIA:**

La endometriosis se presenta con una frecuencia muy variable, afecta del 10-15 % de la población premenopáusica, en base a estudios quirúrgicos se calculó una prevalencia de hasta 50 % en estudios hospitalarios y clínicos. [4]

**RESUMEN DE LA INCIDENCIA DE ENDOMETRIOSIS EN DIVERSOS ESTUDIOS A TRAVES LOS AÑOS:**

Laparotomias ginecologicas	0.1-50 %
Laparoscopias	0.0-53 %
Resección quiste de ovarios	17 %
Infertilidad no especifica	70-80 %
Mujeres infértiles	15-25 %
Mujer con familiar de 1ª generaci3n afectado	7 %
Mujer en que se realiz3 OTB	2 %

Ranney 1980 sugiere que la incidencia varia de 4-17 %; La presencia de una mayor frecuencia de endometriosis puede deberse al incremento en la práctica de laparoscopia, o a un incremento de la prevalencia real.[5]

Otros autores estiman que la prevalencia de endometriosis es de 10 por ciento en mujeres en edad reproductiva, y de 25-35 % en mujeres estériles.[2]

Aunque la enfermedad primariamente es de los años reproductivos, se ha descrito en adolescentes y post-menopáusicas. Se considera más elevada la prevalencia en mujeres Japonesas y más baja en mujeres de raza negra, predominantemente afecta la raza -- blanca de estatus socioeconómico medio-alto.

"La típica paciente" es una mujer blanca profesional, entre los 30-40 años de edad, bajo peso, muy ansiosa, inteligente, egocéntrica, que deliberadamente pospuso la maternidad con el propósito de alcanzar una carrera.[1,2,5]

#### **FACTORES DE RIESGO:**

Cramer & Cols (1986) analizan la interrelación entre endometriosis y características del ciclo menstrual y factores constitucionales, encontrando que mujeres con ciclos cortos (menores a 27 días) y flujo mayor de 7 días eran más de 2 veces mayor riesgo de desarrollar endometriosis, que aquellas con ciclos más largos y -

flujo más escaso. Se observó un riesgo disminuido asociado a cigarrillos y ejercicios.[1]

Existen varios estudios que apoyan la prevalencia de endometriosis entre familia, los cuales concluyen que el riesgo para desarrollar endometriosis es **siete veces mayor**, y la enfermedad más severa si hay un familiar de la primera generación afectado, -- planteando la posibilidad de un patron de herencia poligènético/multifactorial.[1]

No se ha encontrado una relación manifiesta con antígenos -- **HLA** de superficie celular; tampoco datos científicos que apoyen que factores constitucionales y ambientales o psicológicos influyan en el desarrollo de la endometriosis. [5]

#### **ETIOLOGIA E HISTOGENESIS:**

Se sabe poco sobre la histogènesis de la endometriosis. Durante la primera mitad de este siglo se propusieron varias teorías para explicar el proceso de desarrollo de la enfermedad:

- 1-TEORIA MESONEFRICA [ VON RECKLINHAUSEN ]
- 2-TEORIA DE LA METAPLASIA CELOMICA [ IVANOFF & MEYER ]
- 3-TEORIA DE LA IMPLANTACION [ SAMPSON ]
- 4-TEORIA HEMATOLINFATICA [ HALBAN & SAMPSON ]
- 5-TEORIA DE LA IMPLANTACION QUIRURGICA [ SAMPSON ]
- 6-TEORIA DE LA INVASION DIRECTA [ GOODALL ]
- 7-TEORIA DE LA INCLUSION EMBRIONARIA [ RUSSELL ]
- 8-TEORIA HISTOGENETICA [ LAVANDER ]

9-TEORIA DE LA RESPUESTA INMUNE A PROTEINAS ENDOMETRIALES [ WEED ]

10-TEORIA DEL DESEQUILIBRIO HORMONAL: ANOVULACION [KUNINCKX ]

Ninguna de éstas explica el origen de la endometriosis por lo que basados en experiencia clínica se proponen tres grandes grupos:

1-Inducción que sugiere la liberación de una sustancia química en la cavidad uterina y es transportada a sitios ectópicos donde estimula la metaplasia de células locales....

2-Transplantación de endometrio e implantes heterotópicos.

3-Metaplasia de la membrana celómica en tejido endometrial.

En 1921 **SAMPSON** postuló que la endometriosis en la pelvis aparecía consecuencia de siembras de endometriosis ovárica. Más tarde en 1927 dice que el flujo sanguíneo retrógrado de tejido endometrial a través de las trompas de falopio hacia el interior de la cavidad abdominal constituía la causa primaria de la enfermedad. Esta teoría es la más popular y aceptada actualmente, múltiples estudios la han corroborado a través de los años.[4,5,37]

1-El estudio laparoscópico observando reflujo de sangre menstrual en algunas mujeres.

2-Crecimientos endometriales a partir del flujo menstrual en tejidos de cultivos y tras su inyección por debajo de la piel abdominal.

3-La observación de endometriosis con mayor frecuencia en -- áreas declive de la pelvis.

4-La transposición del cuello úterino en monas, de tal forma que se produzca una menstruación retrograda.

La teoría de la **Metaplasia: Meyer** 1919, en la cual bajo ciertos estímulos, por ejemplo, infecciones, las células pueden cambiar sus características e incluso su función fisiológica.

Específicamente se produce por cambios metaplásicos en las células celómicas totipotenciales resultando en una transformación a tejido endometrial.

Este concepto es apoyado en base a ciertos casos individuales de endometriosis en mujeres con amenorrea primaria, con endometrio no funcionante, y hombres con endometriosis de la vejiga urinaria, después de prostatectomía y orquidectomía y tratamiento prolongado con estrógenos. [1,2,4,5,]

Se ha pretendido relacionar el foliculo luteinizado no roto, - (LFU) con el origen de la endometriosis, apoyandolo en que concentraciones bajas de estrógenos y progesterona en el líquido peritoneal resultan en (LUF) facilitando la implantación de células endometriales y altas concentraciones de las hormonas se asocian a ovulación normal. [1,4,5,]

Esta teoría no ha sido comprobada aún.

#### **FACTORES INMUNOLOGICOS Y GENETICOS:**

Estos pueden influir en la susceptibilidad de la mujer a la endometriosis, cambios inmunológicos y hormonales pueden estar implicados en la histogénesis de la enfermedad.

El fenómeno autoinmune esta mediado por células macrófagos y fue demostrado por Weedy, quien detecto depósitos de complementos alrededor de la glándula endometrial, pero sin lograr identificar - antígenos [ 11 ]

Las concentraciones de complemento C3 y C4 fueron significativamente altas en suero y líquido peritoneal de mujeres con endometriosis y las inmunoglobulinas IgG, IgM, IgA no presentaron diferencias significativas en su concentración.[4]

Se han encontrado elevaciones de las prostaglandinas PGE2- $\alpha$  y de la PGE2- alfa en líquido peritoneal durante la fase secretoria del ciclo menstrual. Estudios recientes muestran una disminución en la fertilidad en mujeres con endometriosis sometidas a FIV. Igualmente una mayor correlación de abortos asociados a endometriosis, lo que sugiere un efecto sistémico de la enfermedad. [6]

En base a esto se concluye:

1-La endometriosis por menstruación retrógrada es un fenómeno común en todas las mujeres.

2-El implante o rechazo de estos implantes esta controlado - por la inmunidad celular en el brazo eferente del sistema inmune. Siendo la mayoría de los implantes rechazados por las células pe-

-ritoneales.

3-Mujeres con deficiencia del sistema inmune celular la implantación de tejido endometrial ectópico origina endometriosis.

4-La deficiencia inmunológica puede ser cuali o cuantitativa, siendo variable la edad de inicio, extensión, afinidad por la endometriosis y se puede transmitir genéticamente.

5-La producción de autoanticuerpos de acuerdo a estos conceptos, debe ser un fenómeno secundario, en respuesta a la presencia de tejido endometrial ectópico. [4,5,]

#### **PATOLOGIA:**

La endometriosis es una enfermedad lenta pero progresiva. Inicia como pequeñas pápulas, de aspecto claro que gradualmente se tornan rojas y luego oscuras [negras o azuladas] con el tiempo pueden formar endometriomas, generando adherencias o cicatrices, finalmente una pelvis congelada. Las lesiones mayormente se limitan a la pelvis menor, pero pueden afectar otros órganos [5]

#### **LOCALIZACION EN ORDEN DE FRECUENCIA:**

LIGAMNETOS UTERO SACROS _____	62.9 %
OVARIOS _____	56.1 %
FONDO DE SACO DE DOUGLAS _____	24.4 %
PARTE SUPERIOR DE VEJIGA _____	20.3 %
LIGAMENTOS ANCHOS _____	11.0 %

MESOSALPINX_____	8.0 %
INTESTINOS_____	5.9 %
SALPINGITIS ISTMICA NODOSA_____	3.6 %

Las lesiones microscópicas se caracterizan por la presencia de tejido endometrial y glándulas endometriales localizadas fuera de la cavidad uterina. [1,2,4,5]

**DIAGNOSTICO CLINICO :**

La endometriosis es una de las enfermedades más frecuentes - en ginecología, en el área de la infertilidad.

La triada clásica es : **DOLOR PELVICO, DISPAREUNIA, Y DISMENORREA.**

El dolor generalmente es cíclico con aumento en la etapa premenstrual. Las irregularidades menstruales se asocia con la enfermedad; la incidencia de anovulación es entre 11 y 27 %, se puede además presentar manchado premenstrual.

Cuando se localiza fuera de la pelvis puede originar: hematuria disuria, dolor cólico abdominal. La endometriosis mínima -- puede ser asintomática.

El diagnóstico clínico siempre se debe confirmar por **laparoscopia** e idealmente tomar biopsia.[1,2,3,5,]

La gravedad de la sintomatología no está relacionada con la extensión de la enfermedad, las lesiones leves tempranas pueden ocasionar más síntomas de dolor, dispareunia y dismenorrea que las lesiones extensas y más antiguas debido a la formación de fibrosis.

SEGUN LA LITERATURA FRECUENCIA CON QUE SE PRESENTAN LOS SINTOMAS  
EN LA ENDOMETRIOSIS:

DISMENORREA	60-80 %
DISPAREUNIA	25-50 %
DOLOR PELVICO	30-50 %
INFERTILIDAD	30-50 %
IRREGULARIDAD MENSTRUAL	11-30 %
HEMATURIA / DISURIA	menos del 2 %

Los hallazgos pueden incluir ùtero en retroversiòn fija,  
ovarios agrandados, nõdularidad en los ligamentos ùtero-sacros  
y en fondo de saco de douglas en 1/3 de las pacientes [1,2,3,5,13]

PORCENTUALMENTE SE ESTIMA:

Nõdularidad en ligamentos ùtero-sacros	60 %
Masa en anexos	+ - 60 %
Utero en retroversoflexiòn	40-70 %
Sangrado rectal	menos de 2 %
Hematurà	menos de 2 %

El ultrasonido **NO** ofrece una imagen característica, por lo  
que el diagnòstico definitivo es por laparoscopia, pueden ser ù-  
tiles proctoscopia y cistoscopia. [5]

#### **AUXILIARES DE DIAGNOSTICO:**

El diagnóstico indiscutiblemente requiere el empleo de la laparoscopia, en algunos casos hay que recurrir a la biopsia para -- corroborarlo, debido a los errores en el diagnóstico de casos no típicos como la endometriosis amelanica. [5]

#### **DIAGNOSTICO POR LAPAROSCOPIA:**

Actualmente la simplicidad de la laparoscopia con visualización de los órganos internos y toma de biopsia ha permitido, que el ginecólogo establezca el diagnóstico definitivo de la endometriosis en una etapa más precoz.

Con su ayuda se ha demostrado que la endometriosis es más frecuente de lo que se sospechaba, especialmente en mujeres estériles con una frecuencia de 30-40%.

El diagnóstico debe siempre ser confirmado por laparoscopia y no iniciar tratamiento hasta ese momento.

La laparoscopia en fase folicular del ciclo permite evaluar el folículo pre-ovulatorio y en la fase lutea debe combinarse con biopsia de endometrio para evaluación más completa de esta fase, misma en la cual el endometrio se vuelve más vascular y -- friable por lo que se prefiere realizar la laparoscopia en fase folicular.

La exploración se debe realizar siguiendo un orden reloj ó contra-reloj para documentar todas las lesiones, evaluar específicamente las áreas con mayor tendencia a la localización, como úteros-sacros se puede observar fibrosis y acortamiento y los --

Ovarios si estan envueltos hay que establecer pronóstico para la fertilidad cuando involucra las trompas porque afecta su motilidad asociandose a esterilidad.

Laparoscopia tambien es útil para realizar la clasificaci3n como señala la AFS-R. asi mismo para el tratamiento por electrofulguraci3n , lisis o trasecci3n y empleo de rayos laser.[3]

#### **DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE LA ENDOMETRIOSIS:**

- 1- ADENOMIOSIS.
- 2- CAUSAS DE HEMATURIA.
- 3- ENFERMEDAD INFLAMATORIA PELVICA
- 4- TUBERCULOSIS PELVICA
- 5- ENFERMEDADES MALIGNAS DE OVARIO.
- 6- HERNIAS INGUINALES.
- 7- CANCER DE RECTO Y COLON.
- 8- DIVERTICULITIS.
- 9- OBSTRUCCION INTESTINAL.

#### **CLASIFICACION DE LA ENDOMETRIOSIS:**

En los primeros años en que se reconocio esta enfermedad como entidad clínica se hacia imposible comparar las diversas formas de tratamiento, por la falta de un sistema de clasificaci3n de aceptaci3n universal para describir, extensi3n, localizaci3n , y las características de la enfermedad, y poder valorar el pronóstico de éxito gestacional futuro y alivio de la sintomatologia.

Desde 1949 hasta la època contemporànea se propusieron diversos esquemas de clasificaciòn :

HUFFMAN: Ofrecio una clasificaciòn semejante a la del càncer cervical ( etapas del I-IV ) basado en extensiòn macroscòpica.

Màs tarde Acosta hacia el 1972, ayudado por un grupo de investigadores formularòn una clasificaciòn que contrario a la anterior no se basaba en sintomatologìa y hallazgos macroscòpicos, sino en la extensiòn de la enfermedad, cicatrizaciòn, retracciòn, y la designaba como: LEVE, MODERADA E INTENSA. Esta clasificaciòn se utilizò ampliamente.

Estos autores como muchos otros ofrecieròn diversas clasificaciones, pero ninguna era de aceptaciòn universal, lo que estimuló a La American Fertility Society a formar un comitè en el 1978 y crear un sistema de clasificaciòn que fuera aceptable por todos. El comitè incluia representantes de las clasificaciones previas, ( Buttram, Behrman, y Kistner ) [4]

La clasificaciòn resultante de la AFS se basaba en la evolucion natural de la enfermedad con consideraciones de afecciòn uni-- bilateral estratificandola como: **LEVE , MODERADA, INTENSA O EX--** **TENSA**. Esta dependia de un sistema nùmerico de puntuaciòn para designar el grado y localizaciòn de la enfermedad.

El comitè reconociò que la distribuciòn por puntos habia sido arbitraria y previò la posibilidad de revisar este sistema en el

futuro. Como en los casos de clasificaciones previas, con el paso del tiempo se observò sus multiples fallas. Debido a los problemas inherentes de esta clasificaciòn la AFS se reune de nuevo en 1985 presentando un nuevo esquema revisado, aprobado y diseña-do por el comitè de la AFS. ( R-AFS )

En este nuevo sistema se hace una diferenciaciòn entre la en-dometriosis superficial y profunda a peritoneo, o los ovarios (un o dos ). Se creò una catgorìa minima y se eliminò la extensa. Fueròn detalladas las adherencias tubo-ovàricas, distinguiendolas en laxas y densas. Se subrayò que las adherencias que afectaban - las fimbrias en cuanto a permeabilidad era moderada = 16 puntos. Se eliminò la endometriosis tubaria como categorìa separada regis-trandola como adicional. [4,5,10]

Este sistema permite al mèdico seleccionar el tratamiento màs ade-cuado en cada paciente. La eficacia del tratamiento seleccionado - podrà ser valorado comparando las puntuaciones antes y despuès del mismo. [5]

A continuaciòn la clasificaciòn de la R-AFS.

ETAPA I = MINIMA = 1-5 puntos.

ETAPA II = L'E'V'E' = 6-15 puntos.

ETAPA III = MODERADA = 16-40 puntos

ETAPA IV = SEVERA = 40 puntos.

CLASIFICACION REVISADA DE LA AMERICAN FERTILITY SOCIETY 1985.

ENDOMETRIOSIS		< 1 cm	1-3 cm	>3 cm
PERITONEO	superficial	1	2	4
	profunda	2	4	6
<hr/>				
OVARIO	D. superficial	1	2	4
	D. profunda	4	16	20
	I. superficial	1	2	4
	I. profunda	4	16	20
<hr/>				
ORLITERACION DEL FONDO DE SACO POSTERIOR		PARCIAL	COMPLETA	
		4	40	
<hr/>				
ADHERENCIAS		I N C L U Y E N		
		<33 %	33-66 %	>66 %
OVARIO	D. delgadas	1	2	4
	D. densas	4	8	16
	I. delgadas	1	2	4
	I. densas	4	8	16
<hr/>				
TROMPAS	D. delgadas	1	2	4
	D. densas	4*	8*	16
	I. delgadas	1	2	4
	I. densas	4*	8*	16

\* si la porcion terminal de las fimbrias está ocluida ésta =16.

### TRATAMIENTO DE LA ENDOMETRIOSIS:

Debido a las características y al comportamiento de la endometriosis es la importancia de seleccionar un adecuado tratamiento. Durante mucho tiempo el tratamiento estuvo dirigido a mejorar los síntomas (dolo). Como la etiología es desconocida esto limita las posibilidades de desarrollar medidas preventivas y modular un tratamiento exitoso.

No hay una droga disponible para evitar los implantes ectópicos de la endometriosis.

Existen diversas modalidades de tratamiento, médico y quirúrgico la selección debe ser según el caso individual.

#### Sugerencias para la selección del mismo:

Edad de la paciente	Estatus de la familia
Deseo de concebir	Severidad de los síntomas
Estadio de la enfermedad	Respuesta a tratamientos previos.

La selección de un regimen hormonal, los efectos colaterales de la droga, sensibilidad y respuesta individual y factores económicos se deben considerar. [5]

#### MEDICAMENTOS DISPONIBLES PARA EL MANEJO DE LA ENDOMETRIOSIS:

**DANAZOL**            \* GnRH-a            \* PROGESTAGENOS

Los ultimos solos o combinados. Todos actuan indirectamente.

Esos medicamentos producen en grado variable atrofia del tejido endometrial, debido a la supresión ovàrica. El principal objetivo de toda mujer con endometriosis es restaurar la fertilidad, por lo que la efectividad de los diferentes regimenes se valora no solo en funciòn de la mejorìa clìnica sintomàtica, y regresiòn de las lesiones con bajo indices de recurrencias, sino tambien en base al indice de embarazo pos-tratamiento. [2,4,5,]

#### **MANEJO EXPECTANTE DE LA ENDOMETRIOSIS:**

Las pacientes con sntomas mìnimos o asintomàticas y pocos hallazgos fisicos no requieren tratamiento, especialmente las fèrtiles y aquellas que no desean embarazo.

Cuando hay sospecha del diagnòstico la paciente debe ser reexaminada en 3-6 meses para establecer si la enfermedad ha progresado [5,12,13,37]

El manejo expectante no es sinònimo de " **NO tratamiento** ". Recientemente varios investigadores demostraron una incidencia por arriba de 70 % de mujeres infèrtiles con endometriosis leve tratadas con manaejo conservador que lograron embarazarse. Estos resultados son similares a los obtenidos con manejo mèdico o quirùrgico. [3]

Garcia y David 1977 demostraron un 67 % de embarazo en 17 - pacientes con endometriosis leve tratadas conservadoramente.[14]

Schenken y Malinak 1982 realizaron una revisión para comparar la cirugía conservadora t el manejo expectante concluyendo que 75% de las pacientes con endometriosis leve, y manejo conservador se embarazaron en termino de un año [15]  
Esto indica que un período de observación previa a un tratamiento puede ser beneficioso, en los casos leves [16]

#### **MANEJO MEDICO EN LA ENDOMETRIOSIS:**

Desde que Sampson publicó los primeros trabajos de endometriosis se ha dirigido el interés a mejorar los síntomas, se ha observado que al crear un estado de amenorrea como el embarazo y menopausia - natural o quirúrgica ofrecían este beneficio; estos indicios sirvieron para dirigir el tratamiento a la creación artificial de estos estados fisiológicos.

Se demostró que el endometrio ectópico responde a hormonas exógenas de manera similar que el eutópico.[17,18]

El tratamiento médico es supresivo por naturaleza, los medicamentos disponibles producen atrofia del tejido endometrial activo y previenen la aparición de nuevas lesiones (cicatrices) que no respondan a la droga.

LOS PRINCIPALES MEDICAMENTOS SON:

**Inductores de un estado de pseudo-embarazo:** ANTICONCEPTIVOS ORALES (OCs) .

**Inductores de un estado de pseudo-menopausia:** DANAZOL Y GnRH-a [3]

**EFFECTOS ENDOCRINO DE LOS PRINCIPALES REGIMENES HORMONALES.**

	SECRECION GONADOTROPINAS	FUNCION OVARIOS	ENDOMETRIO	OTROS EFECTOS
<b>PSEUDO-EMBARAZO</b> estrógenos/pro gestágenos.	SUPRESION	SUPRESION	DECIDUAL	ESTROGENICO/ progestacional
<b>progestagenos</b>	SUPRESION VARIABLE	SUPRESION VARIABLE	ATROFIA	Androgènica Anabólica/ Inmunològica
<b>GnRH-a</b>	1@ SUPRESION	ESTIMULACION	ATROFIA	SINTOMAS CLI- MATERICOS
	2@ SUPRESION	SUPRESION		

**ANALGESICOS:**

La disponibilidad de medicamnetos inhibidores de la sintesis de prostaglandinas ( PGSIs ) como: IBUPROFEN, ACIDO MEFENAMICO, NAPRO--XEN, útiles en el control del dolor pèlvico y dismenorrea de la endometriosis. Su efectividad es variable, ya que los sintomas de la enfermedad pueden ser ocasionados por otros factores además de las progtaglandinas.

Estos medicamentos deben ser administrados previo al inicio de la menstruación y continuarlos a través de la duración del flujo. Se pueden combinar con analgèsicos leve o con un relajante muscular en caso de endometriosis leve-moderada.

Si èstos no son efectivos el uso de **narcòticos** como: codeína, meperi-

-dina, están indicados en los casos severos; sin embargo en ellos es preferible el manejo supresivo.[5,4,13]

#### **ESTROGENOS / PROGESTAGENOS: PSEUDO-EMBARAZO.**

El efecto que produce el embarazo en la endometriosis se ha considerado beneficioso, un estado similar se puede crear artificialmente con la administración de ESTROGENOS/PROGESTAGENOS, a altas dosis y se le designa como: S E U D O E M B A R A Z O. Este esquema de tratamiento fue introducido por Kistner en 1958. Se caracteriza por múltiples efectos semejantes a los de un embarazo.

Son OCs estrògenos/progestànos donde el estrògeno es tanto: 17-alfa etinilèstradiol ò mestranol. El progestàgeno puede ser: Nortestosterona, Noretindrona, norgestrel etc.

Casi todos los medicamentos con estas combinaciones producen:  
1- Anovulación 2- Amenorrea 3- Decidualización progresiva con sus secuelas en las àreas de endometriosis.

Estos medicamentos se dan por 6-12 meses, se va incrementando la dosis progresivamente, reportan mejoría clínica 85-89 % de los casos y tasas de embarazo de 30-47 % en mujeres infèrtils.[4,5]

#### **PROGESTINAS:**

De los progestàgenos el acetato de medroxiprogesterona, acetato de noretindrona, acetato de norgestrel, linestrenol, solo son de valor en pacientes donde se contraíndican los estrògenos.

Con las progestinas ocurre anovulación por su efecto inhibitorio en la liberación hipotalámica de hormona liberadora de LH, que a su vez previene la elevación de LH y la anovulación provocando un ambiente hormonal acíclico hipoestrógeno. [1,13]

Los efectos secundarios son menos fuertes que en la terapia combinada, lo más frecuentes son: Sangrado por privación, retención hídrica, aumento ponderal, cambios emocionales y acné.[19] Se administran por 6-9 meses .

Los estrógenos solos fueron los primeros en utilizarse producen mejoría clínica durante el tratamiento, pero los efectos secundarios: tromboembolia, hiperplasia endometrial, hipertensión . contraindican su utilización.

También se utilizó la testosterona, aliviaba temporalmente los síntomas sin alterar los ciclos menstruales, ni la ovulación.

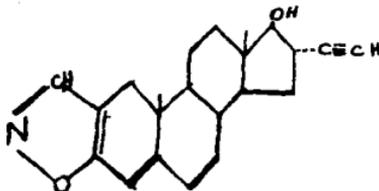
Sus efectos colaterales: hirsutismo, acné, crecimiento del clitoris. [4]

#### **MANEJO HORMONAL: PSEUDOMENOPAUSIA.**

El tratamiento con DANA ZOL fue introducido por Greenblatt en 1971, ganando amplia aceptación por su eficacia y alivio de los síntomas y en la promoción de la fertilidad. [20,21,22] Es el único medicamento aprobado por la Food And Drug Administration (FDA) para el tratamiento de la endometriosis. Hasta ahora el más efectivo.[2,4,5]

Incorrectamente se ha nombrado "P S E U D O M E N O P A U S I A"

### ESTRUCTURA QUIMICA DEL DANAZOL



El danazol tiene la configuración básica del ciclo pentanofenantreno, característico de todos los esteroides.

Es un esteroide alkalizado el radical alquil (ethinil) està unido a la posición 17-alfa.

Es un isoxasol de 5 anillos unidos al anillo A de la molècula de esteroide. Su estructura es similar a la de la testosterona y químicamente puede ser descrita como: ISOXASOL derivado del 17-ALFA-ETINILTESTOSTERONA (esteroide sintético.)

Es bien absorbido por tracto gastrointestinal y rápidamente metabolizado en el hígado a más de 60 metabolitos diferentes, se excreta por la orina como glucorinides conjugados y sulfatos, su vida media es aproximadamente 4-6 hs. [2,22]

MECANISMO DE ACCION DEL DANAZOL:

Ejerce múltiples y diversos efectos sobre el sistema reproductor femenino. La mayoría de estos mediados a través de la unión de danazol a la hormona sexual unida a globulina (SHBG) en la circulación periférica, o unión a receptores andrógenos, en el sistema nervioso central, ovarios, tejido periférico incluyendo endometrio. También puede unirse a glucocorticoides y receptores de progesterona pero no a receptores de estrógenos.

De las principales actividades biológicas del danazol tenemos: Supresión de la función pituitaria, disminución de la frecuencia de pulsos de GnRH, inhibiendo la fuente de FSH y LH a medio ciclo. En ausencia de gonadotropinas, es suspendida la esteroidogénesis ovárica, efecto posteriormente potencializado por la acción directa inhibitoria del danazol en las enzimas esteroidogénicas ovárica.

Las concentraciones periféricas de estradiol y progesterona son bajas, inhibiendo el desarrollo del folículo ovárico y la ovulación. [2,4,5,22]

La efectividad del tratamiento con danazol parece depender de la duración del mismo y del grado de supresión ovárica, que son reflejadas en los niveles de estradiol periférico. Los resultados clínicos óptimos han sido asociados con estradiol sérico menor de 40 Pg/ml. [23]

Es posible que danazol contribuya a atrofia de la endometriosis a-

-travès del efecto en el sistema inmune.[6]

**DOSIS DE ADMINISTRACION:**

El danazol produce un estado de pseudomenopausia a dosis de 200 mgs 4 veces al día ( 12 mgs/kg/día ) arbitrariamente se ha propuesto que el tratamiento de danazol sea por seis meses; en algunas pacientes ha sido necesario prolongarlo por más tiempo cuando hay lesiones en superficie de ovarios y peritoneo menores de 1 cm. Tambien es innecesario prolongar el tratamiento más de 6 meses si la paciente no ha respondido en éstos. [1,2]

La dosis de 800 mgs/día no ha variado desde su introducción en 1976; sugerencias de dosis menores (400 mg/día) dicen ser igual de beneficiosas . La tasa de embarazo usando danazol sólo previo al tratamiento quirúrgico en casos leves y moderados ha sido similar, en los casos severo el regimen pre-cirugia debe ser 800 mgs/día ,siendo más efectivo.[25,]

La vía de administración es oral, iniciar el primer día del ciclo menstrual. Después de iniciado el tratamiento y aparecer la amenorrea las dosis pueden ser disminuidas a 400-600 mgs/día. Dosis más bajas pueden resultar en una resolución incompleta de la función ovárica.[23]

### RESULTADOS CLINICOS:

La mejoría sintomática usualmente comienza después que inicia el estado de amenorrea. Se reporta mejoría sintomática en el 66 % de los casos y objetiva en 51-94 %, comprobándose la resolución laparoscópica en 70-94 %. [26]

Estudios histológicos mencionan atrofia del tejido endometrial al segundo mes de tratamiento. El índice de embarazo es variable según diversos autores 28-76 % con una recurrencia anual de 10 %.[5]

Biberoglu & Behrman compararon mujeres recibiendo 100-200- y 600 mgs/día de danazol, las pacientes que requirieron 100 mgs - tardaron dos meses para mejorar, las de dosis más altas un mes. A los seis meses de tratamiento el porcentaje de pacientes con amenorrea fue de 29 % con 100 mgs y 38 % con 400 mgs y 88 % con 600 mgs. La ausencia de endometriosis se comprobó por laparoscopia en 14.2 % con 100 mgs, 62.5 % con 400 mgs y 87.5 % con 600 mgs. [30,13]

Gambell y Greenblatt refieren en un estudio a doble ciego de 0.2, 6.25, 25-100 mgs/día de danazol en 27 pacientes infértiles con endometriosis, los resultados se compararon con 37 mujeres tratadas con danazol a dosis de 400-800 mgd/día. Ocurrió amenorrea en dos casos cuando la dosis de danazol fue menor a 400 mgs/día y se logró embarazo en 69.2 % con 0.2-100 mgs comparado con 81.1 % con dosis de 400-800 mgs/día [31]

Se recomienda dosis de 400 mg/día por un mes, continuar con esa dosis si se presenta amenorrea, sino aumentar progresivamente de 600 a 800 mgs/día por 3-4-6 meses [2]

**EFFECTOS SECUNDARIOS:**

Varian en frecuencia e intensidad, pero generalmente son bien tolerados, los más frecuentes: **ANDROGENICOS Y ANABOLICOS.**

Los androgenicos dependen de:

- 1- cambios en la hormona sexual unida a globulina y de los niveles de testosterona libre.
- 2- la extensión de supresión de andrógenos ováricos.
- 3- competencia por los sitios de unión entre danazol y testosterona.

**SINTOMAS DE HIPOESTROGENISMO:**

Cambio de humor, depresión, bochornos, cambios vasomotores, sudoración nocturna, manchado vaginal, disminución de las mamas, insomnio y atrofia vaginal.

**SINTOMAS ANABOLICOS-ANDROGENICOS:**

Ganancia de peso, piel y cabellos grasosos, aumento del apetito, cambios de la voz, acné, hirsutismo.

**EFFECTOS GENERALES:**

Calambres musculares y dolor, náuseas, cefalea, [27,28]

**AGONISTAS DE LA HORMONA LIBERADORA DE GONADOTROPINAS:  
(GnRH-a)**

Debido a que danazol no produce supresión completa de los ová-  
rios, se introdujo la administración de los GnRH-a.

En 1981 empezaron los ensayos clínicos en endometriosis, a partir  
de entonces múltiples estudios han demostrado de forma objetiva-  
subjetiva la supresión gonadal de manera persistente.

La Food And Drug Administration **NO** ha aprobado el uso de es-  
ta droga en el tratamiento de la endometriosis.

Hasta la fecha los estudios con buserelin y nafarelina muestran  
que son 100-200 veces más potentes que la GnRH, éstos tienen una  
modificación en la posición 6 de la cadena hidrofóbica.

GnRH-a modifica específicamente la secreción de hormonas go-  
nadotropicas, no tiene efecto sobre hormonas troficas, no modi-  
fica la esteroidogenesis suprarrenal, ni produce efectos teratogé-  
cos en el feto.

No se administra vía oral porque es inactivado por las enzimas --  
digestivas, se puede administrar por: intravenosa, intramuscular, in-  
travaginal, spray y subcutánea.

Existen pocas publicaciones de GnRH-a y su empleo a largo --  
tiempo, sus efectos son similares a los de danazol pero con menos  
efectos colaterales, su inconveniente es su elevado costo. [4]

### **LAS GESTRINONAS:**

Se conocen como R2323, son derivados del 19-etinil-testosterona, en los 70s se empleo como anticonceptivo, y en los 80s inicio su empleo en el tratamiento de la endometriosis.

Es agonista y antagonista de la progesterona, agonista andrògenico en endometrio y pròstata de ratas.

In vivo no es antiestrògeno talvès por interacciòn con receptores progestinas y andrògenos.

Se une con afinidad a SHBG aumentando los niveles de testosterona libre, no inhibe la sintesis de prostaglandinas y en hipotalamo-pituitaria suprime los picos de LH a mitad del ciclo. Bloquea el desarrollo folicular y disminuye la sintesis de estrogénos. [4,5,13]

La dosis 2.5 mgs dos a tres veces a la semana via oral conlleva a amenorrea en 85-90 % de los casos y alivio del dolor a los dos meses de tratameinto.

Efectos secundarios semejantes a los del danazol. [2,12]

**TRATAMIENTO QUIRURGICO CONSERVADOR:**

Està indicada la cirugía conservadora por laparotomía en:

- 1- Persistencia de los síntomas incluyendo esterilidad, después de tratamiento expectante o médico.
- 2- Endometriosis severa con adherencias densas.
- 3- En impedimentos grandes concomitantes como grandes miomas.
- 4- Solicitud de la paciente, que por la edad, duración de la esterilidad, aspiraciones profesionales, exige un tratamiento más -- rápido y efectivo. [13]

Como en toda cirugía pélvica reconstructiva se deben seguir los principios de la microcirugía, las lesiones que comprometen asas intestinales son difíciles de erradicar en forma definitiva.

Neurectomía presacra, está indicada en dolor de la línea media o dismenorrea, no hay evidencias de que éste aumente la fertilidad.

Rock basado en la clasificación de la AFS reportó de 214 pacientes de leve, moderada y severa, un 50-60 % de las pacientes lograron embarazo en término de 36 meses del manejo conservador.[34]

**LAPAROSCOPIA : ELECTROCAUTERIO:**

Se limita a endometriosis leve y moderada, útil en pequeños implantes. El sistema unipolar daña una área muy extensa de tejido por lo que se prefiere el uso del bipolar, por este método se pueden liberar adherencias, reseca endometriomas, en casos de adherencias densas o vascularización extensa no es buena opción [5]

### **CIRUGIA CON LASER:**

El laser es una nueva alternativa en el tratamiento de endometriosis, controla bien el sangrado, y la formación posterior de adherencias y cicatrices es mínima.

Es útil el laser con Co2 por laparoscopia, combinado con la microcirugía por laparotomía. Se calcula un índice de embarazo de 55 % en aproximadamente un año.

Semm y cols reportan un índice de embarazo de 31-36 % en caso de cirugía combinado con tratamiento médico.

Olive y Martin sugieren que las técnicas de laparoscopias son similares al tratamiento médico o laparotomía en casos leve, moderado. [35]

Wheeler y Malinak señalan un índice de recurrencia a 3-5 años de 13.5 % y 40.5 % con manejo conservador. [36]

Estas recurrencias pueden deberse a lo enigmático en el origen de la enfermedad.

### **CIRUGIA DEFINITIVA:**

Consiste en histerectomía abdominal, salpingooforectomía bilateral y resección de implantes endometriósicos.

útil en pacientes con endometriosis severa, paridad satisfecha y más de 35 años de edad [3,13]

si el riesgo sanguíneo de los ovarios no está comprometido se dejan si lo está se deben reseca y dar tratamiento hormonal sustitutivo.

**EMPLEO DE LOS AVANCES EN REPRODUCCION ASISTIDA : GIFT E IVF**

La IVF se aplica más cada día en cualquiera de las etapas de la endometriosis. Se recomienda en casos de no fertilidad después de dos años del tratamiento médico o quirúrgico.

Los resultados dependen de varios factores: edad de la paciente , duración de la esterilidad, extensión de las lesiones.

Endometriosis severa o grandes quistes endometriósicos con obstrucción de las trompas a nivel ístmico está indicado el empleo de IVF un año después del tratamiento quirúrgico fallido. Pacientes sin afección tubaria está indicado el GIFT. [4]

**TITULO: EVALUACION DE LOS NIVELES HORMONALES EN PACIENTES CON  
ENDOMETRIOSIS TRATADAS CON DANAZOL.**

**INTRODUCCION:**

La endometriosis es uno de los cambios patológicos más frecuentes en ginecología, afecta a la mujer en edad reproductiva con una frecuencia del 10 al 15 %.

Desde principios de este siglo se ha manifestado un interés apasionante por esta enigmática enfermedad, de la cual se sabe poco sobre su etiología e histogénesis, razón por la cual resulta difícil establecer un tratamiento preventivo y evitar la esterilidad que trae como consecuencia el padecimiento.

Esta enfermedad afecta notablemente la salud y el potencial de fertilidad, en lo que radica la importancia de seleccionar un tratamiento óptimo.

Desde sus inicios el tratamiento fue hormonal y dirigido a mejorar la sintomatología; en los últimos 50 años se ha dirigido el mismo a disminuir el dolor y mejorar las tasas de embarazo.

Aún existe mucha confusión en cuanto a la utilización adecuada de hormonas y no existe un tratamiento médico o quirúrgico ideal.

De hecho el tratamiento hormonal impide temporalmente la fertilidad por lo que su empleo debe ser de una forma muy selectiva.

Se han utilizado tratamientos médicos con los siguientes objetivos:

Disminuir el dolor, reducir los implantes en el pre y post-quirúrgico a corto plazo, así como en el manejo de la esterilidad.

El tratamiento de la endometriosis asociada con esterilidad - ha sido el uso de hormonales tendientes a disminuir la enfermedad, y el quirúrgico con la idea de erradicar las lesiones y alteraciones anatómicas asociadas.

A pesar de todos estos intentos y de las múltiples investigaciones acerca del tratamiento de la enfermedad los resultados son desalentadores.

Es por esto que con el objeto de incrementar el arsenal terapéutico que ofrece la Clínica de Esterilidad del Instituto Nacional de Perinatología (INPer) y basados en las experiencias de la literatura se decidió realizar este trabajo, a través del cual se espera obtener una evaluación terapéutica adecuada al empleo de danazol a dosis de 200 mgs/8hs durante seis meses de tratamiento, valorando la misma por medio de la determinación sérica de hormonas hipofisarias y gonadales (FSH, LH, P4, E2)

De esta forma ofrecer un tratamiento efectivo a dosis y costo más bajo y por un período de tiempo más corto.

**MATERIAL Y METODOS:**

El presente trabajo se realizó en el Instituto Nacional de Perinatología (INPer) . Se estudiaron 16 pacientes con diagnóstico por laparoscopia de endometriosis, durante un período de tiempo - comprendido entre el 1 de Febrero y 31 de Julio del 1990. De estas 16 pacientes tres se excluyeron por no haber concluido el tratamiento al momento de analizar los datos.

Los criterios de inclusión fueron:

- 1- No haber recibido otro tratamiento previamente.
- 2- Tratarlas únicamente con danazol.
- 3- Ser portadora de esterilidad.
- 4- Contar con 4-6 determinaciones hormonales en el transcurso de tiempo de duración del tratamiento.

Los criterios de exclusión fueron: intolerancia al medicamento, menos de cuatro determinaciones hormonales, presencia de endometriosis sin esterilidad.

Entre las variables estudiadas se analizó: la edad de la paciente, el tipo de esterilidad, tiempo de inicio de la amenorrea después de iniciar el tratamiento y los efectos secundarios del medicamento.

En las 13 pacientes se administró danazol a dosis de 600 mg/día (200mg/8hs) por un período de seis meses.

Se administrò el medicamento una vez realizado el diagnòstico de endometriosis por laparoscopia.

Se valorò el efecto terapèutico del danazol determinando los niveles sèricos de las hormonas hipofisiarias y gonadales ( LH, FSH, Estradiol E2, Progesterona P4 ) por el método de radioinmunoanàlisis [ RIA ] en el laboratorio de Endocrinología del INPer. Se tomò muestra basal previo al inicio del tratamiento con danazol y luego 3 a 4 muestras a intervalos de 1½ mes apròximadamente.

Se clasificò las pacientes segùn la American Fertility Society revisada en 1985 [R-AFS] realizando la estadificaciòn pre y postratamiento.

Al terminar el tratamiento se realizò laparoscopia de segunda mirada en todas las pacientes con un laparoscopio Karl Storz 2603A. El procedimiento se realizò bajo anestesia general , con incisiòn media transumbilical y una segunda incisiòn en fosa iliaca derecha para una mejor visualizaciòn y valoraciòn del efecto del medicamento sobre el òrgano blanco.

El anàlisis de los resultados hormonales se realizò, por representaciòn gràfica lineal, se evaluò la mejoría sintomàtica pre- y post-tratamiento, así como los efectos colaterales del medicamento. Se considerò curada la ausencia total de los implantes endometriósicos y mejoría la disminuciòn de èstos pasando a un estadio màs bajo,

Evaluandolo a través de la laparoscopia de segunda mirada.

**RESULTADOS:**

Al analizar la edad de las pacientes se observò que todas tenían más de 25 años y nueve entre el rango de 30-34 años. [Tabla #1]

Del total de 13 pacientes la 2/3 parte presentó esterilidad primaria y el resto secundaria; en cuyo caso existió el antecedente de uno o más abortos espontáneos del primer trimestre. Tabla #1

En orden de frecuencia la sintomatología manifiesta fueron:

**Dolor pélvico, Dismenorrea, Dispareunia.**

El dolor pélvico en 8 casos (61.5 %), dismenorrea en 7 casos (53.8%) y dispareunia en 5 casos (38.4 %).

La sintomatología no guardò relación con la extensión de la enfermedad y el ser más frecuente en los casos de esterilidad primaria no tiene significado relevante ya que la mayoría de las pacientes -- formaba parte de esta categoría.

En todos los casos la sintomatología desapareció al final del tratamiento, excepto en un caso de severa que persistió con dispareunia.

En la clasificación pre-tratamiento se encontró que el 30.8 % de los casos correspondían a los estadios II-III Y IV la clasificación de la AFS. En todos los casos se corroborò el estadio de la

de la enfermedad al realizar la laparoscopia de segunda mirada.

Los resultados obtenidos muestran que los 13 casos al final del tratamiento 5 de ellos presentaròn erradicaciòn de la enfermedad, 7 casos mostraròn mejoría pasando a un estadio más bajo, y 1 caso persistió la enfermedad.

La evolución pre y post-tratamiento fuè:

- 1-ESTADIO I ... un caso ...CURO.
- 2-ESTADIO II... 4 casos ...en dos hubo curaciòn y dos pasaròn al estadio I.
- 3-ESTADIO III ...4 casos ....tres pasaròn al estadio II y uno presentò erradicaciòn de la enfermedad.
- 4-ESTADIO IV ...4 casos .... tres casos pasaròn a estadio III y en uno persistió la enfermedad. (Tabla # 3 y 4 )

Los efectos colaterales fueròn mínimos y tolerables en todos los casos, en orden de frecuencia se presentò, cefalea y acnè en 4 de 13 casos, dolor muscular en 3 casos, náuseas y aumento de peso en dos casos, sudoraciòn y bochornos en un caso. (gràfica # 1)

Como era de esperarse el comportamiento de los niveles hormonales refleja el efecto hipogonadotropico-hipogonadal que provoca el danazol.

Los niveles sèricos de gonadotrofinas muestran una disminuciòn a valores  $< 10$  Mu/ml. de LH y valores  $< 12$  Mu/ml. de FSH.

Esta reducciòn en las hormonas hipofisarias obviamente repercute en una disminuciòn de los niveles sèricos de las hormonas gonadales

Encontrándose en todos los casos valores de estradiol (E2) menores a 50 Pg/ml. La progesterona disminuyó a valores menores de 5 Ng/ml. en todos los casos, lo cual muestra el efecto anovulatorio que produce el medicamento, mismo que se confirmó en la laparoscopia de --segunda mirada, observandò atrofía de los òrganos blancos.

( gráficas 2,3,4,5,6,7,8,9 )

**CONCLUSIONES:**

1-La endometriosis es una enfermedad frecuente en la edad reproductiva, con una mayor incidencia a la edad de los 30s, se encuentra asociada a esterilidad en un significativo número de casos.

2-La sintomatología de la enfermedad está integrada por la triada clásica: **Dolor pélvico, Dismenorrea, y Dispareunia.**

3-Es importante el diagnóstico por laparoscopia y de ser posible la toma de biopsia; la clasificación basados en R-AFS permite evaluar los resultados pre y post-tratamiento, además del pronóstico para la fertilidad, evaluando la posibilidad de implementar un tratamiento adicional en el futuro.

4-Se comprobó que el **danazol** es efectivo disminuyendo los niveles de hormonas hipofisarias y gonadales, lo cual permite realizar una evaluación no invasora del efecto del medicamento, sin riesgos para la paciente y a más bajo costo.

5-Los efectos colaterales son mínimos y tolerables con dosis de 600 mg/día, con respuesta terapéutica adecuada.

6-Se deja abierta la posibilidad de someter las pacientes que en este estudio no presentaron erradicación de la enfermedad; pero si mejoría a los procedimientos de nuevas técnicas en reproducción asistida.

TABLA # 1

EDAD			ESTERILIDAD 1@		ESTERILIDAD 2@	
	# PAC.	%	# PAC.	%	# PAC.	%
25-29	3	23.1	1	33.3	2	66.6
30-34	9	69.2	8	88.8	1	11.1
35-39	1	7.7	1	100.0	0	----
Total	13					

TABLA # 2

EVALUACION DE LA SINTOMATOLOGIA						
SINTOMATOLOGIA			ESTERILIDAD 1@		2@	
	# PAC.	%	# PAC.	%	# PAC.	%
DISMENORREA	7	53.8	5	71.4	2	28.5
DISPAREUNIA	5	38.4	5	100	-	---
DOLOR PELVICO	8	61.5	6	75.0	2	25.0

TABLA # 3

EVALUACION DE LA R-AFS

PRETRATAMIENTO	# DE PAC.	POST-TRATAMIENTO
ESTADIO I	1 _____	ESTADIO _____ 0
ESTADIO II	1 _____	ESTADIO _____ 0
	2 _____	ESTADIO _____ 0
	3 _____	ESTADIO _____ I
	4 _____	ESTADIO _____ I
ESTADIO III	1 _____	ESTADIO _____ 0
	2 _____	ESTADIO _____ II
	3 _____	ESTADIO _____ II
	4 _____	ESTADIO _____ II
ESTADIO IV	1 _____	ESTADIO _____ III
	2 _____	ESTADIO _____ III
	3 _____	ESTADIO _____ III
	4 _____	ESTADIO _____ IV

EVALUACION R-AFS PRE-POS-TRATAMIENTO DE 13 casos.

Tabla # 4

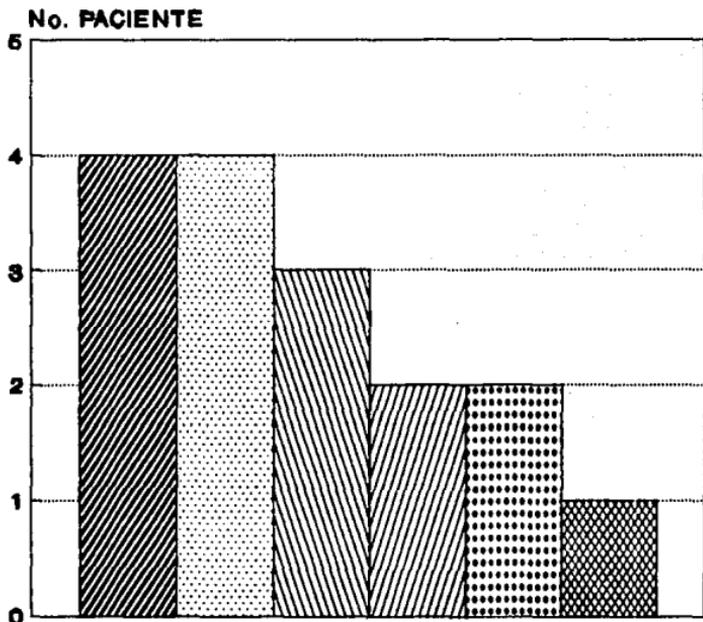
Casos #	ESTADIO R-AFS		ESTADIO R-AFS		RESULTADOS
	PRE-TRATAMIENTO		POST-TRATAMIENTO		
1	.....	III	.....	II	..... *-
2	.....	IV	.....	III	..... *-
3	.....	IV	.....	III	..... *-
4	.....	IV	.....	III	..... *-
5	.....	I	.....	0	..... +
6	.....	III	.....	0	..... +
7	.....	III	.....	0	..... +
8	.....	II	.....	0	..... +
9	.....	II	.....	I	..... *-
10	.....	II	.....	I	..... *-
11	.....	II	.....	0	..... +
12	.....	IV	.....	IV	..... *-
13	.....	II	.....	I	..... *-

+ = curada

\*- = mejoría

- = persiste enfermedad.

## EFFECTOS SECUNDARIOS



### SINTOMAS

ACNE

CEFALEA

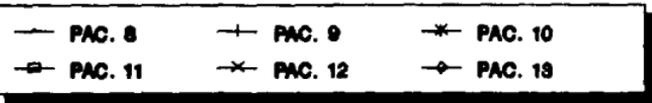
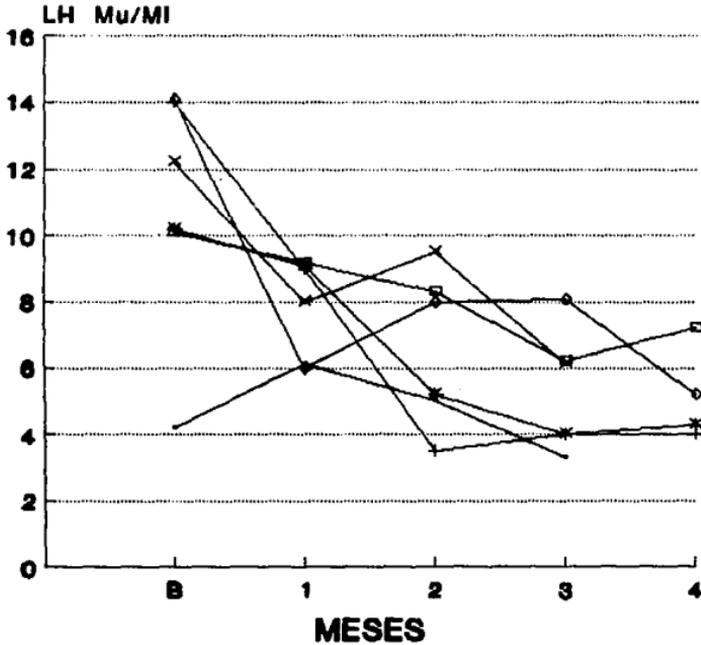
DOLOR MUSC.

NAUSEAS

AUM. PESO

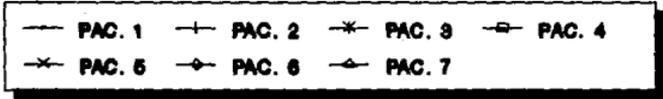
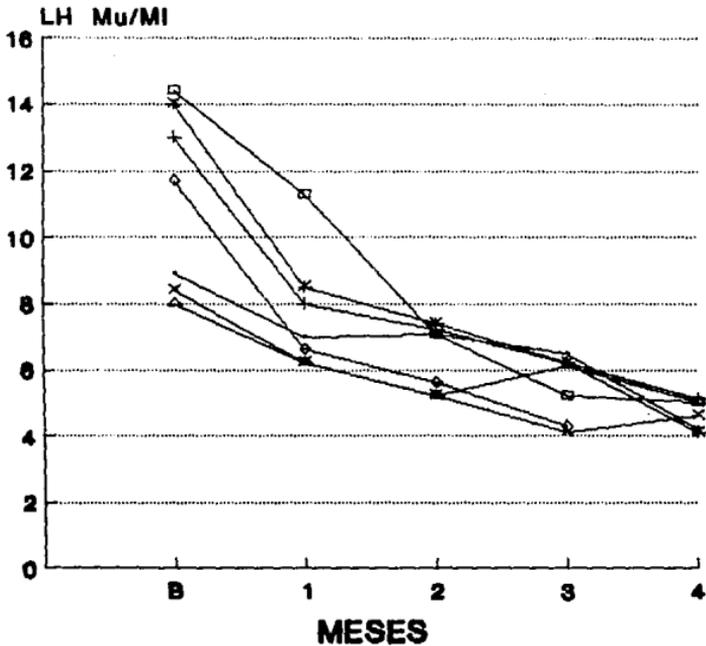
SUDORACION

## NIVELES HORMONALES



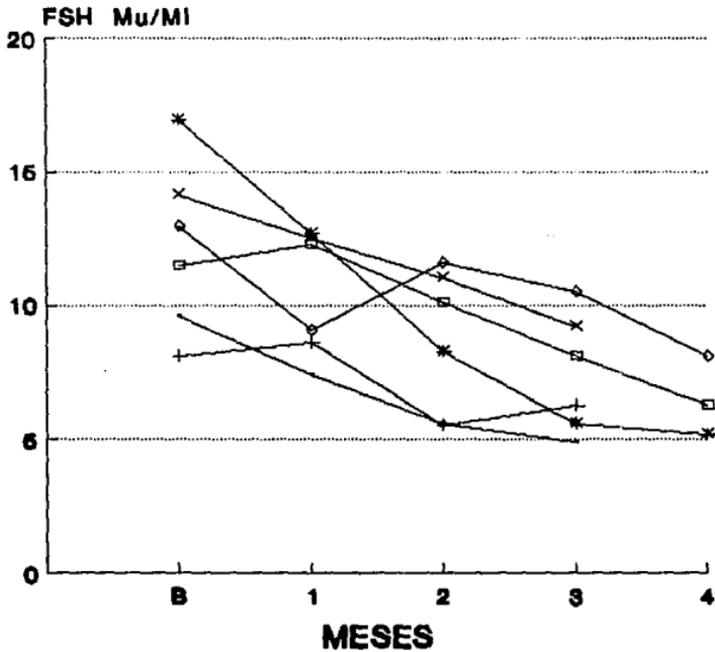
Gràfica # 2

# NIVELES HORMONALES



Gráfica # 3

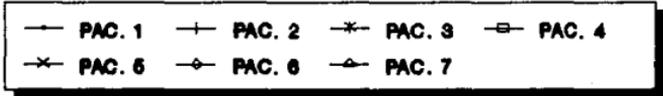
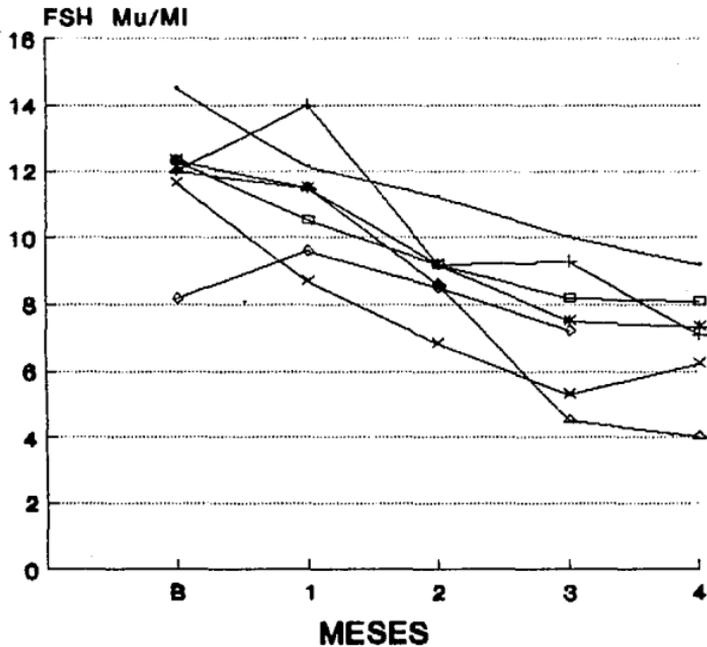
# NIVELES HORMONALES



— PAC. 8      + PAC. 9      \* PAC. 10  
—□— PAC. 11      —x— PAC. 12      —◇— PAC. 13

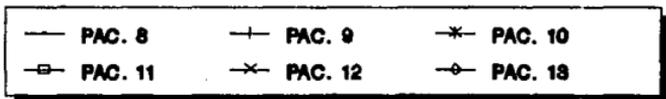
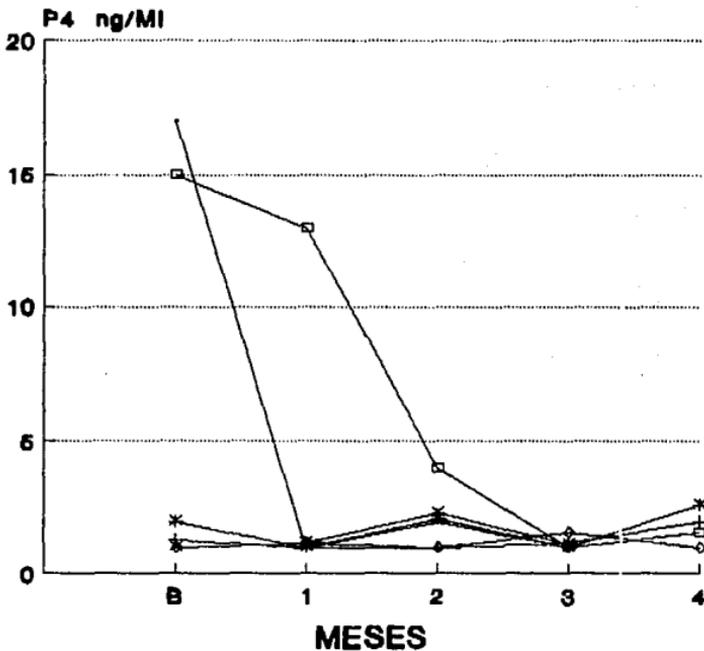
Grafica # 4

## NIVELES HORMONALES



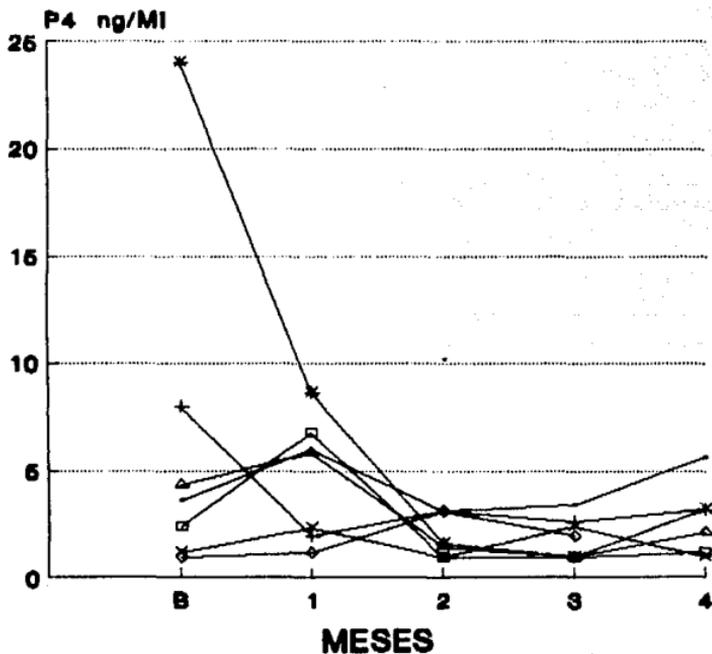
Gráfica # 5

## NIVELES HORMONALES



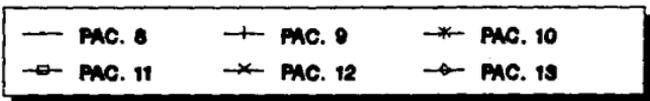
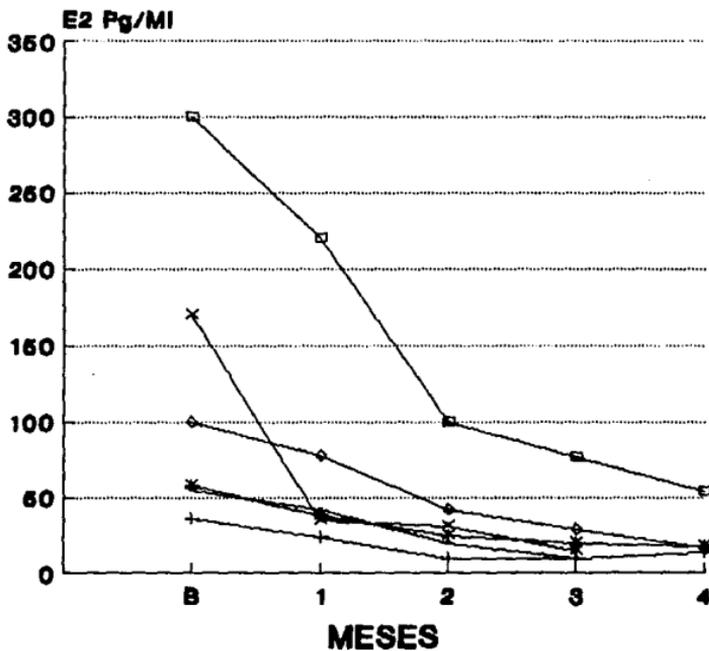
Gráfica # 6

## NIVELES HORMONALES



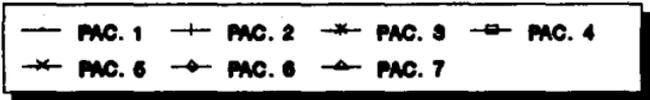
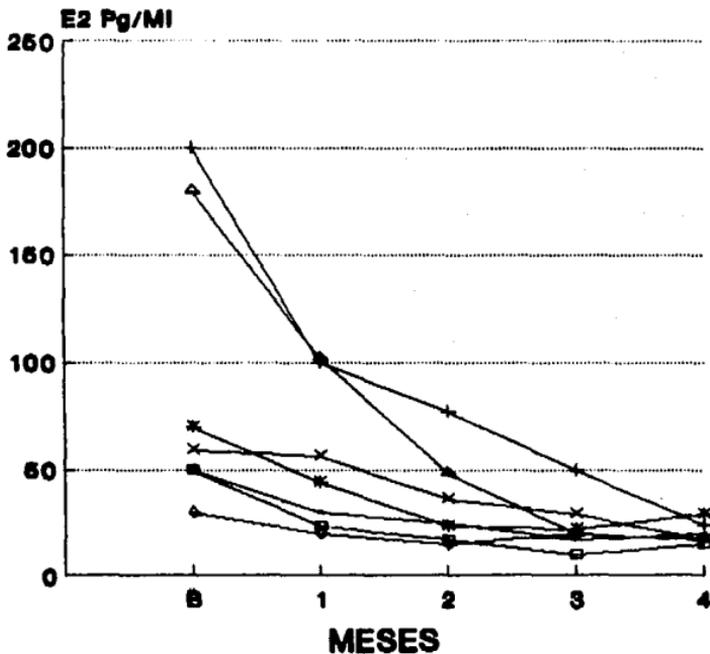
Gráfica # 7

# NIVELES HORMONALES



Gràfica # 8

# NIVELES HORMONALES



Gráfica # 9

**BIBLIOGRAFIA.**

- 1- Behrman S.J, Kistner R, Patton GW, Progress In Infertility. Third Edition. Little Brown, Boston, 1988.
- 2- Speroff L, Glass RH, Kase NG, Clinical Gynecologic Endocrinology And Infertility. Fourth edition, William & Wilkins, Baltimore, 1989.
- 3- Decherney AH, Polan ML, Lee RD, Boyers SP, Decision Making In Infertility. B.C. Decker Inc. 1988.
- 4- Rock JA, Ginecologia y Obstetricia TEMAS ACTUALES. Inter-Americana, Mèxico, D.F. 16:1;1989.
- 5- Dmowski WP, Rolland R, Schweppe KW, Endometriosis Emphasis In New Treatment Modalities. Holchst. 1989.
- 6- Gleicher N, El-Roleiy A, Confino E, et al, Abdominal Auto-antibodies In Endometriosis: Is endometriosis an autoimmune disease ? Obstet Gynecol 70 : 115 ; 1987
- 7- Goldstein DP, Decholnsky C, Evans JS, et al, Laparoscopy In the Diagnosis And Manegement of Pelvic Pain in Adolescents. J. Reprod, Med. 24 : 251 ; 1980
- 8- Jansen RPS, Russell P, Non pigmented endometriosis: Clinical Laparoscopy and Pathologic definition. Am. J. Obstet Gynecol 155 : 1154 ; 1986.
- 9- Stripling Mc, Martin DC, Chatman DL, et al, Subtle apearance of endometriosis , Fertil Steril 49 : 427 ; 1988
- 10- Andrews WC, Buttram VC, Behrman SJ, et al, Revised American Fertility Society Clasification of Endometriosis: 1985, Fertil Steril 43 : 351 ; 1985.

- 11- Weed JC, Arquebourg PC, Endometriosis; Can it produce an autoimmune response resulting in infertility ? Clin. Obstet Gynecol, 23 : 885 ; 1980.
- 12- Mattingly RF, Thompson JD, Te Linde`S Operative Gynecology. sixth edition . JB, Lippincott co; New York 1985.
- 13- Wilson EA, Endometriosis . First Edition . Alan R, Liss, Inc. New York 1987.
- 14- Garcia CR, David SS, Pelvic endometriosis : Infertility and Pelvic Pain. Am. J. Obstet Gynecol. 129 : 251 ; 1977
- 15- Schenken RS, Malinak LR, conservative surgery versus expectant management for the infertile patient with endometriosis Fertil Steril, 37 : 183 ; 1982.
- 16- Bates CW, Murphy AA, Talbert LM, et al , Reproductive Endocrinology And Infertility . Sothampton Princess BERMUDA. SERONO Symposia, USA 1989.
- 17- Roddick JW, Conkey G, Jacobs EJ, The hormonal response of endometriosis in endometriotic implants and its relationship to symptomatology. Am. J. Obstet Gynecol, 79:1173;1960
- 18- Tamaya T, Motoyaha T, Ohono Y, et al, Steroid receptor levels and histology of endometriosis and adenomyosis, Fertil Steril 31:396; 1979.
- 19- Lcuiano AA, Turksoy RN, Carleo J, Evaluation of oral Medroxy progesterone Acetate in treatment of endometriosis. Obstet Gynecol 72:323; 1988.
- 20- Barbieri RL, Ryan KJ, Danazol: Endocrine Pharmacology and -- Therapeutic Aplications . Am. J. Obstet Gynecol 141:453;1981
- 21- Greenblatt RB, Dmowski WP, Mahesh VB, et al. Clinical studies with an antigonadotropin danazol. Fertil Steril 32:518;1979

- 22- Dmowski WP, Endocrine Properties And Clinical Application of danazol . Fertil Steril 31:237; 1979.
- 23- Dickey RP, Taylor SN, Curole DN, Serum estradiol And Danazol Endometriosis response, side effects, administration inter--val, concurrent spironolactone and dexamethasone. Fertil Steril 42:709; 1984.
- 24- Cohen MR, ¿ Què es el danazol ? Clin. Obstet Ginecol 3:924; 1980.
- 25- Buttram VC, Reiter RS, Ward S, Treatment of endometriosis with danazol, a report of 6 year prospective study. Fertil Steril 43:353; 1985.
- 26- Dmowski WP, Cohen MR, Antigonadotropin (DANAZOL) in the -- treatment of endometriosis and three-year follow-up data. Am. J, Obstet Gynecol 41:130; 1978
- 27- Buttram VC Jr, Belue JB, Ruter R, Interin report of a study of danazol for the treatment of endometriosis. Fertil Steril 37:478; 1982
- 28- Luciano AA, Hauser KS, Chapler FK, et al, Effects of danazol on plasma lipid and lipoproteins levels in Healthy Womenand in women with endometriosis. Am, J, Obstet Gynecol 145:422 1983.
- 29- Henzel MR, Corson SL, Moghissi KS et al, administration of nasal nafarelin as compared with oral danazol for endome--triosis . N. Engl. J. Med 483:318; 1988
- 30- Biberoglu KO, Behrman SJ, Dosage aspects of danazol therapy in endometriosis : Short-term and long-term effectiveness. Am. J, Obstet Gynecol 139:645; 1981.

- 31- Gambell RD Jr, Greenblatt RB, Treatment of infertility due to endometriosis: Analysis of 100 cases with 4-year follow-up. Fertil Steril 37:737;1982.
- 32- Steingold KA, Cedars M, Randle D, et al, Treatment of endometriosis with a long-acting gonadotropin-releasing hormone -- Agonist. Obstet Gynecol 69:403;1987.
- 33- Dmowski WP, Radwanska E, Binor Z, et al, Ovarian supression induce with buserelin or danazol in the treatment of endometriosis: a randomized comparative study. Fertil Steril 15: 395; 1989.
- 34- Rock JA, Guzick DS, et al, evaluation of pregnancy success with respect to the extent of disease as categorized using contemporary clasification system. Fertil Steril 35:131;1981
- 35- Olive DL, Martin DC, Treatment of endometriosis associated infertility with Co2 Lasser laparoscopy: The use of one and two parameter exponential models. Fertil Steril 18:48; 1987.
- 36- Wheeler JM, Malinak LH, Recurrent endometriosis: Incidence, Manegement and Prognosis. Am, J, Obstet Gynecol. 247:146; 1983.