

11217
124



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA



ANALISIS COMPARATIVO DEL TRATAMIENTO DE LA ENDOMETRIOSIS DANAZOL VS GESTRINONA

DR. SAMUEL KARCHMER DIRECTOR GENERAL DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

DR. ERNESTO ESCOBEDO MORALES
KAROLINA ESCOBEDO MORALES
C. COORDINADORA

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALIDAD EN GINECOLOGIA Y
O B S T E T R I C I A
P R E S E N T A
JOSE ENCARNACION RIVERA MUÑOZ

Tutor: Dr. Manuel Mota González





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.

Al Instituto Nacional de Perinatología.

**Al Dr. Samuel Karchmer K.
y al Dr. Ernesto Castelazo M.**

Al Dr. Manuel Mota González.

A la Asamblea Permanente de Médicos Residentes del INPer.

Al Dr. Sergio Villalobos Acosta.

INDICE

INDICE	3
INTRODUCCION	4
ETIOPATOGENIA	5
EPIDEMIOLOGIA	7
CUADRO CLINICO	8
DIAGNOSTICO	10
CLASIFICACION	12
TRATAMIENTO	13
OBJETIVOS	18
RESULTADOS	20
DISCUSION	27
CONCLUSIONES	28
BIBLIOGRAFIA	29

INTRODUCCION

La endometriosis, caracterizada por la presencia y proliferación 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, es un padecimiento de extraordinaria importancia en la ginecología. Se le ha relacionado con la esterilidad femenina y se le considera en la actualidad como la manifestación de un mecanismo fisiopatológico complejo, en el que intervienen factores genéticos, familiares, multihormonales, inmunológicos, anatomopatológicos y mecánicos. (1,2, 3).

La endometriosis constituye una entidad benigna, aún y cuando se caracteriza por tener propiedades malignas, ya que, es metastásica, invade y compromete tejidos, sin embargo, el proceso es bien diferenciado, de baja tasa mitótica y puede ser de progresión limitada en la mayoría de los casos, a menos que produzca obstrucción mecánica en órganos vitales. (1).

Este padecimiento tan singular y frecuente, fué descrito desde 1860 por Rokitanski, pero no es sino hasta las publicaciones de Sampson, en 1921, que se le reconoció como una enfermedad y recibió atención clínica e investigación científica sobre su evolución natural y tratamiento (1,3). Es a partir de ésta fecha en que se da un incremento en el número de casos informados y en la prevalencia quirúrgica, lo cuál es quizá atribuible a la mejoría en las técnicas diagnósticas y a la mayor conciencia sobre la enfermedad. (3)

La endometriosis como enfermedad aislada y sobretodo su asociación con la esterilidad, es una patología cada vez más importante no solo por la frecuencia con que se encuentra, sino sobretodo por los avances que día con día se van teniendo en su detección, diagnóstico y tratamiento, con relación a éste último aspecto, existen diferentes alternativas. Tal diversidad de tratamientos tanto médicos como quirúrgicos ocasiona confusión, misma que está determinada por la falta de estudios controlados a largo plazo, la remisión espontánea en los estadios iniciales de la enfermedad, la evaluación de diferentes signologías y sintomatologías cuando se analiza el tratamiento y el gran número de fármacos disponibles. (4)

Con base en lo anterior, es que se realizó este estudio comparativo entre dos de las alternativas de tratamiento médico con que se cuenta en la actualidad. Por un lado, el danazol, medicamento ampliamente usado y cuyos resultados son utilizados como base de comparación, y por otro lado, la gestrinona que es un medicamento de introducción relativamente reciente, en donde el análisis de su efectividad y tolerancia constituyen el motivo de esta investigación.

ETIOPATOGENIA.

Al llevar a cabo un análisis detallado de las diferentes teorías relacionadas con la génesis de la endometriosis, sería muy simplista considerar a esta patología como de origen único. Cada día se presentan más evidencias que apoyan la génesis multifactorial en la endometriosis. Tal multicausalidad hace necesario continuar la investigación sobre este trastorno, con el fin de identificar de manera más precisa, sus mecanismos básicos. (5)

El conocimiento sobre la fisiopatología de la endometriosis ha avanzado notablemente en los últimos años, sin embargo, a pesar de conocerse los cambios histopatológicos, el curso clínico, el diagnóstico temprano por laparoscopia y diferentes recursos terapéuticos, así como las diversas teorías propuestas de la endometriosis, el mecanismo por el cuál se desarrolla no se conoce con exactitud.

La presencia de glándulas endometriales en el ovario fué descrita por primera vez en 1899 por Russell, quién sugiere que su crecimiento es a partir de células de los restos de conductos Müllerianos, dicha teoría es conocida como teoría de la inclusión embrionaria.

En el año de 1927, se describe la teoría de la Implantación de Sampson, la cuál es la más difundida y aceptada, refiriendo que la endometriosis puede ser causada por la implantación de células endometriales por la regurgitación retrógrada del flujo menstrual. Esta teoría es la más popular, ya que explica la mayoría de los casos de endometriosis. Este transporte puede explicar también la endometriosis que puede originarse en sitios que inadvertidamente se llevan fragmentos endometriales, como en heridas de laparotomías o de episiotomías. Muchos autores se inclinan a pensar que existe cierta susceptibilidad, y que hay factores mecánicos asociados que favorecen el reflujo menstrual, como son, la estenosis cervical, la ante flexión uterina acentuada, la retroversión uterina, etc.; mismas que desempeñan un papel importante.

Halban propuso la teoría de la diseminación linfática y/o hematogena, refiriendo que el tejido aberrante procedente del endometrio penetra por vasos sanguíneos y/o linfáticos uterinos durante la menstruación, diseminándose así por toda la pelvis, lo cuál podría explicar los casos de endometriosis pleural, pulmonar o renal.

Meyes, describió la teoría de la metaplasia celómica, según la cuál, el endometrio aberrante aparece como consecuencia de transformaciones patológicas que tienen lugar en el epitelio germinativo y distintas porciones del peritoneo pélvico, que embriológicamente está comprobado que proceden del epitelio celómico. Además, refiere que la irritación repetida del epitelio celómico asociado a otros factores, tales como infecciones, induce cambios metaplásicos en las células celómicas totipotenciales, que pueden explicar la endometriosis en uréter, abdomen, tabique rectovaginal y el ombligo;

otros autores aceptan esta teoría pero aduciendo a un estímulo hormonal como factor activante.

Otra teoría conocida, es la de la inducción, la cuál es una combinación de la teoría de transporte y metaplasia celómica, descrita por Lavander, que propone que ciertas sustancias liberadas en el endometrio ortotópico, pueden estimular al mesenquima indiferenciado y sufrir transformación metaplásica en glándulas y estroma.

Una teoría reciente es la propuesta por Weed, teoría de la autoinmunidad endometrial, refiriendo que las proteínas endometriales encontradas en la cavidad endometrial de las mujeres con endometriosis, pueden ser reconocidas por el huésped como "extraño" y desarrollar una respuesta autoinmune detectándose aumento del número y de la actividad de los macrófagos peritoneales asociado a alteraciones de la inmunidad celular y humoral. La implantación de fragmentos endometriales en situación ectópica ocurriría en presencia de una deficiencia inmune inespecífica. La naturaleza de ésta no se conoce aún, pero su grado parece estar directamente relacionado con la severidad.

Asimismo, una hipótesis sobre la etiología de la endometriosis, denominada teoría del imbalance hormonal, ha sido postulada recientemente por Koninckx, en la cuál un tipo específico de anovulación, el folículo luteinizado no roto (FLNR) puede relacionarse con la endometriosis; se piensa que las bajas concentraciones de estos esteroides asociadas a la ovulación normal pueden inhibir e inactivar el tejido endometrial que llega al peritoneo. Esto ha sido demostrado por otros autores, que indican que la frecuencia del FLNR en mujeres con endometriosis es mayor al 79% y que las concentraciones de estrógenos y progesterona son significativamente inferiores que en la ovulación normal.

(2)

EPIDEMIOLOGIA.

Desde el punto de vista histórico, la frecuencia de la endometriosis solo se ha informado como su prevalencia en mujeres hospitalizadas y en varios grupos clínicos de pacientes. Como sería de esperarse, la prevalencia es más alta cuando los sujetos son mujeres cuyos interrogatorios ginecológicos son compatibles con las manifestaciones clínicas de endometriosis. Otros factores que influyen sobre las estimaciones de prevalencia incluyen el interés del cirujano por la enfermedad, el tipo de intervención quirúrgica efectuada, lo estricto de los criterios para definir un caso, y el envío de pacientes a centros médicos reconocidos. Por razones como estas, los estudios de prevalencia en hospitales y clínicas no proporcionan una medición directa de la incidencia de la endometriosis en la población general.(7)

De cualquier forma, se estima que la frecuencia en la población general es del 1 al 2%. En su forma activa se encuentra comúnmente entre las edades de 30 y 40 años, rara vez se encuentra en mujeres por abajo de los 20 años de edad y es infrecuente en mujeres postmenopáusicas. A su vez, prevalece más en mujeres de raza blanca que entre mujeres de raza negra. Se ha sugerido que esto ocurre por el hecho del inicio de la vida sexual activa y por la existencia de embarazos más tardíamente en el grupo de medio socioeconómico alto. Aunque es posible que la demanda de atención médica entre las clases socioeconómicamente superiores sea responsable del diagnóstico más temprano y frecuente.(7)

CUADRO CLINICO.

La sintomatología es muy variable y no existe correlación con el grado de extensión del padecimiento. El 10 al 25% de las pacientes son asintomáticas y su diagnóstico es accidental durante un procedimiento quirúrgico abdominopélvico. El dolor pélvico intermenstrual es el síntoma más importante, el cuál se describe como un dolor sordo o entumecimiento en la región abdominal inferior, que ocurre con la menstruación y va desapareciendo gradualmente. También puede presentarse en forma de dolor abdominal, que está en relación con la distensión de un quiste endometriósico, restringido por la fibrosis o por la salida de sangre hacia la cavidad peritoneal. La dismenorrea secundaria progresiva asociada a la endometriosis es multifactorial. (2,8)

La causa de la dismenorrea asociada a la endometriosis, puede estar en relación con la producción o liberación de prostaglandinas. El endometrio uterino, los focos endometriales pélvicos y/o peritoneales, han sido bien estudiados como almacenes de prostaglandinas. La rotura de un endometrioma, puede producir irritación peritoneal aguda, con un cuadro similar al embarazo ectópico o apendicitis.

La complicación más frecuente de enfermas con endometriosis es la esterilidad. Las estimaciones respecto a la prevalencia de esterilidad relacionada a la endometriosis varían mucho, dependiendo de la población estudiada, las técnicas diagnósticas usadas y otros factores. Alrededor de 30% de las mujeres con el padecimiento son estériles. Si bien tener endometriosis duplica las probabilidades de ser estéril, la relación de ninguna manera es segura, y muchas mujeres con endometriosis no tienen disminución aparente en su capacidad de procreación.

Se comprenden poco los mecanismos por los cuáles la endometriosis causa esterilidad y se han propuesto muchos otros que se superponen. Desde el punto de vista anatómico, la esterilidad es fácilmente explicable en mujeres con enfermedad grave, puesto que tienen extensas adherencias pélvicas (que pueden impedir la motilidad tubaria normal o cubrir parte del ovario, evitando la captación del óvulo) y endometriomas (que distorsionan o destruyen el tejido ovárico). Si bien el bloqueo tubario es raro, el edema y un aspecto anormal de las trompas son muy frecuentes en todas las etapas de la enfermedad. Se cree que las adherencias dependen de la liberación de mediadores inflamatorios por las lesiones de endometriosis, pero se desconoce la naturaleza detallada de este proceso, así como la razón de la gran variabilidad en la formación de adherencias entre mujeres con afección por lo demás idéntica.

La presencia y el mecanismo de la esterilidad son mucho más controvertidos en quienes tienen un "volumen" muy pequeño de endometriosis. En estos casos se ha sugerido la sobreposición de diversos factores en la genesis de la esterilidad y entre los cuáles se tiene:

1. Ciclicidad menstrual anormal.
Anovulación.
Bloqueo anormal de LH.
Síndrome del folículo luteinizado no roto.
Inadecuación de la fase lútea.
2. Hiperprolactinemia.
3. Disfunción inmunitaria.
4. Líquido peritoneal alterado.
Prostaglandinas.
Macrófagos.
5. Aborto espontáneo.

En ocasiones, en pacientes con endometriosis por lo demás asintomática, se encontrará una masa pélvica. El efecto de masa por lo general depende de un endometrioma, pero puede surgir por adherencias en los anexos, que unen a las estructuras pélvica entre sí. Los endometriomas pueden ser únicos o bilaterales, crecer a un tamaño sorprendente sin causar síntomas y presentarse con otra enfermedad peritoneal o sin ella.

Existen otros síntomas no usuales del padecimiento, los cuáles están en relación con las lesiones endometriósicas que afectan a otros órganos, dolor y malestar del ombligo, hemoptisis, epistaxis, disuria, hematuria, dolor lumbar, tenesmo, dolor rectal con rectorragia, entre otros, los cuáles se presentan en forma cíclica. (2,8)

DIAGNOSTICO.

El diagnóstico de la endometriosis, se puede sospechar mediante la historia clínica referida por la paciente, así como mediante la exploración física. Sin embargo, el diagnóstico de la endometriosis sólo puede establecerse con certeza mediante la visualización de la lesión, por medio de exploración visual de las lesiones externas o laparotomía o distintas endoscopias en las lesiones internas; asimismo, la laparoscopia se ha utilizado para evaluar el efecto del tratamiento médico y quirúrgico de la endometriosis, lo que permite determinar el pronóstico y planear el tratamiento futuro del padecimiento. El diagnóstico también se confirmará mediante la biopsia de las lesiones externas, cervicales, vaginales u ováricas. No siempre es necesario tener la corroboración histológica, ya que en los casos avanzados lo único que se encuentra son áreas de hemorragia y fibrosis, a veces se observa hemosiderina sin glándulas endometriales; no todos los focos endometriósicos tienen la apariencia hemorrágica característica y pueden incluir otros colores tales como claro, rojo, amarillo, blanco, gris, azul, negro, o a la combinación de cualquiera de ellos.

Durante la laparoscopia (o laparotomía), los médicos experimentados casi siempre pueden detectar y caracterizar a la endometriosis con facilidad debido a su aspecto característico; las biopsias rara vez son útiles y a veces desorientan. Es posible usar técnicas coadyuvantes (ultrasonografía, tomografía computarizada y resonancia magnética) para vigilar la evolución del padecimiento en ciertas circunstancias precisas (p. ej., para vigilar el tamaño de un endometrioma durante tratamiento médico), pero en la actualidad su exactitud no basta para el diagnóstico definitivo o para vigilar la evolución de la enfermedad en la mayoría de las pacientes.

En el futuro, la endometriosis podrá tratarse en forma indirecta, sin la necesidad de intervención quirúrgica, cuando estas técnicas se refinan más o si los "marcadores" de endometriosis resultan útiles en clínica. Los marcadores incluyen sustancias como CA-125 y anticuerpos contra endometriosis que se encuentran en sangre periférica, puesto que son relativamente fáciles de obtener y medir y, en última instancia, pueden usarse para detección, diagnóstico o vigilancia de endometriosis durante el tratamiento. (2,8)

En cuanto al diagnóstico diferencial, la endometriosis debe considerarse siempre en el diagnóstico diferencial de lesiones pélvicas y abdominales diversas, tales como:

- Adenomiosis.
- Enfermedad inflamatoria pélvica.
- Enfermedad maligna ovárica.
- Cáncer de recto y colón.
- Diverticulitis.
- Causas de obstrucción intestinal.

- Tumores umbilicales.
- Hernias inguinales.
- Tuberculosis pélvica.
- Causas de hematuria.

CLASIFICACION.

Es necesario tener un buen sistema de clasificación de la endometriosis según el grado de extensión de la misma, ya que, ayuda a decidir la terapéutica más adecuada, el pronóstico de la paciente y la evaluación de los resultados terapéuticos.

Se han hecho varios intentos para establecer sistemas de clasificación por etapas de endometriosis en el momento del diagnóstico, con objeto de medir con exactitud el volumen de endometriosis presente. Esto es muy similar en concepto a los sistemas de clasificación por etapas usados para valorar el cáncer. El primer sistema ampliamente aceptado fué el de Acosta y colaboradores, quienes dividieron a la endometriosis en leve, moderada y grave, aunque fácil de aprender, no fué posible clasificar fácilmente por etapas a muchas pacientes. Después, Kistner y colaboradores idearon un esquema parecido pero más complicado, que no tuvo una aceptación difundida.

La American Fertility Society ideó su propio sistema en 1979 y después en 1985, publicó su "Revised American Fertility Society Classification" que aún se utiliza. Ambos sistemas asignan puntuaciones para varios datos de endometriosis y, con la adición de puntos, se deriva una puntuación total que puede usarse como tal o traducirse en uno de cuatro rangos (mínima, leve, moderada y grave). De acuerdo a la clasificación, las probabilidades de esterilidad y dolor son mayores conforme aumenta la puntuación de la enferma, pero se observa gran variabilidad de los efectos clínicos entre pacientes con la misma puntuación. Aunque útil para estandarizar investigaciones y para emitir estimados pronósticos generales, la etapa de una paciente individual debe usarse con precaución. Esto de debe a que el sistema solo mide cambios anatómicos visibles, y no las alteraciones fisiopatológicas (en el sistema inmunitario, la secreción de prolactina y otros) que podrían ser esenciales para comprender el proceso morboso.

En la actualidad se usa la Revised American Fertility Society Classification, puesto que representa la valoración óptima de la endometriosis de que se dispone. (2,8)



CLASIFICACION REVISADA DE LA ENDOMETRIOSIS "THE AMERICAN FERTILITY SOCIETY"

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

Nombre de la paciente: _____ Fecha: _____
 Estado I (Mínimo) : 1-5 Laparoscopia _____ Laparotomía _____ Fotografía _____
 Estado II (Leve) : 6-15 Tratamiento Recomendado _____
 Estado III (Moderado) : 16-40
 Estado IV (Severa) : > 40
 Total _____ Pronóstico: _____

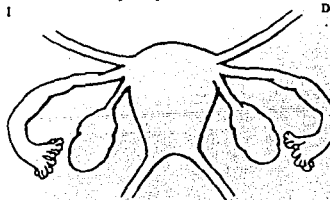
PERITONEO	ENDOMETRIOSIS	< 1cm	1-3cm	> 3cm
		Superficial	1	2
	Profunda	2	4	6
OVARIO	D Superficial	1	2	4
	Profunda	4	16	20
	I Superficial	1	2	4
	Profunda	4	16	20
OBLITERACION DEL FONDO DE SACO POSTERIOR		Parcial	Completa	
		4	40	
OVARIO	ADHERENCIAS	< 1/3 Incluido/a	1/3-2/3 Incluido/a	> 2/3 Incluido/a
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

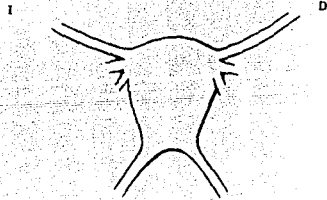
Endometriosis Adicional: _____

Patología Asociada: _____

Para Utilizarse Si
Ovarios y Trompas Son Normales



Para Utilizarse Si
Ovarios y/o Trompas Están Alterados



TRATAMIENTO.

El tratamiento de la endometriosis independientemente del método utilizado se asocia a la mejoría de la fertilidad. La elección del método terapéutico está asociado a la edad de la paciente, estadio de la enfermedad, extensión y localización de las adherencias pélvicas, la severidad de los síntomas, el deseo de lograr un embarazo, status familiar, presencia de otros factores de esterilidad y la respuesta primaria a cualquier tratamiento. Asimismo, la selección del tratamiento hormonal depende de los efectos secundarios de los medicamentos.(14) El tratamiento médico en relación al tratamiento quirúrgico de la endometriosis desde tiempo atrás es tema de discusión, ya que el segundo, aunque netamente indicado en pacientes de edad avanzada con endometriosis importante, no siempre es adecuado para la paciente joven que desea preservar o aumentar su función reproductora. Con la recidiva de las lesiones postcirugía conservadora, se ha indicado la necesidad adicional del tratamiento médico y evitar la cirugía ha sido una conducta reciente y frecuente en la actualidad. (9)

MANEJO EXPECTANTE.

El desconocimiento de la etiología y el poco entendimiento de la histogénesis de la endometriosis ha restringido el desarrollo de medidas preventivas efectivas en el tratamiento de ésta, sin embargo, se pueden brindar diferentes opciones profilácticas y de manejo sintomático, mismas que se enlistan a continuación.

Profilaxis.

- * No exámen pélvico o instrumentado durante la menstruación.
- * No relaciones durante la menstruación.
- * Corrección quirúrgica de estenosis cervical y desplazamiento uterino.
- * Embarazo tempranamente.
- * Administración de anticonceptivos orales.

Manejo sintomático.

- * Anticonceptivos orales cíclicos.
- * Inhibidores de prostaglandinas
- * Analgésicos.
- * Antidepresivos.
- * Terapia de apoyo.(9)

Con el manejo expectante la paciente debe ser evaluada regularmente y si se observa progresión de la enfermedad debe iniciarse un tratamiento más agresivo, asimismo, de no obtenerse un embarazo, deberá tratarse la endometriosis con terapia hormonal, quirúrgica o ambas.

MANEJO MEDICO.

Se basa en la presunción de que la endometriosis responde al igual que el endometrio normotópico, a estímulos hormonales. El objetivo de ésta 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 recidivar una vez interrumpida la medicación. Los medicamentos utilizados para el manejo de la endometriosis, tienen la finalidad de lograr un pseudoembarazo o una pseudomenopausia.

A. Pseudoembarazo: En 1956 y con base en que el efecto hormonal del embarazo puede favorecer la curación o mejoría de la endometriosis, Kistner ideó un método al que denominó "pseudoembarazo", que consiste en la administración de anticonceptivos orales en dosis altas. Esta modalidad terapéutica, muy popular en los años cincuentas, sesentas e inicio de los setentas, alivia el dolor y en apariencia mejora la endometriosis, pero con efectos colaterales que condicionan una tasa de deserción terapéutica superior al 40%. (4,11)

B. Progestágenos: Los progestágenos solos se han usado para el tratamiento de la endometriosis durante más de dos decenios. Tienen la ventaja teórica de ser mejor tolerados y de evitar las complicaciones del tratamiento con estrógenos. Debido al incremento de la tasa de hemorragia a la mitad del ciclo, estos agentes no se han aceptado o valorado en forma adecuada para supresión de implantes endometriales.

* Acetato de medroxiprogesterona: Es un progestágeno en extremo potente, ha resultado un inhibidor eficaz de la función gonadotrópica en mujeres cuando se utiliza por vía intramuscular. Datos de diferentes estudios (12) indican que la medroxiprogesterona tiene la misma eficacia que el danazol en el tratamiento de la endometriosis relacionada con esterilidad. Un tema distinto, y en potencia más importante, es si la supresión hormonal de la endometriosis, además del alivio sintomático, también mejora la fertilidad, respecto de lo cuál se tienen serias dudas. (11)

* Gestrinona: La gestrinona (R2323) es un nosteroido 19 no saturado, es una progesterona débil que suele formar una interacción relativamente inestable con el receptor para progesterona, tiene actividad estrógena mínima y carece de efectos uterotrópicos. (11)

La gestrinona posee actividad antigonadotrópica, antiestrogénica, antiprogestacional, así como, agonista androgénico y progestacional. Se ha observado que inhibe la producción de la esteroidogenesis ovárica y/o interfiere con la acción de los esteroides endógenos a nivel de órganos blanco, así como, el hecho de que a nivel periférico bloquea el desarrollo del folículo y por ende disminuye la síntesis de

estrógenos. Con la acción inhibitoria del ciclo menstrual, oponiéndose asimismo a la acción de la progesterona y estrógenos a nivel endometrial, los estudios histopatológicos han revelado la presencia de atrofia endometrial. Posee una acción agonista-antagonista sobre los receptores de progesterona y acción antagonista sobre los de estrógenos, con débil afinidad a estos últimos por su efecto antiestrogénico. Además, se ha observado que actúa centralmente suprimiendo a mitad del ciclo el pico de LH y limita la liberación de FSH y LH, posiblemente a través de la disminución de la sensibilidad al GnRH.

Dentro de sus propiedades androgénicas se encuentran la disminución de la síntesis hepática de SHBG, aumento de la testosterona libre total y acción agonista sobre los receptores androgénicos. (9)

Dentro de los efectos secundarios de la gestrinona, debidos al bloqueo del eje hipotálamo-hipofisiario se encuentran amenorrea, hipermenorrea, disminución del tamaño mamario, acné, hirsutismo, cloasma, seborrea, caída de pelo, intolerancia gastrointestinal, dolor muscular, calambres, aumento de peso, disminución de colesterol, HDL, VLDL, así como, aumento de LDL. (9,17)

La dosis habitualmente utilizada es de 2.5 mgs por vía oral, dos veces a la semana a partir del inicio del ciclo menstrual durante seis meses.(15)

C. Danazol: Es un derivado isoxazol de la 17 alfa etinilttestosterona de configuración esteroidea C 19, que se une a receptores de proteínas citoplasmáticas para esteroides a varios niveles del sistema reproductor, con efecto antigonadotrópico, antiestrogénico, antiprogestacional y androgénico, inhibiendo directamente la esteroidogenesis ovárica y/o con efecto directo a nivel endometrial produciendo atrofia. Por lo tanto se piensa que tiene un efecto central a nivel hipotálamo-hipófisis, localmente en el ovario y probablemente con acción periférica.

Se recomienda administrar el danazol por vía oral a razón de 800 mg. diarios, por periodos de 6 a 9 meses.

Como efectos colaterales se mencionan :

Manifestaciones anabólicas y andrógenas.

- Pérdida de peso.
- Aumento en el apetito.
- Acné.
- Piel y cabello grasoso.
- Cambios en la voz.
- Hirsutismo.

Manifestaciones hipoestrogénicas.

- Disminución del tamaño mamario.

- Bochornos.
- Sudores nocturnos.
- Insomnio, irritabilidad.
- Depresión, cambios en el estado de ánimo.
- Vaginitis atrófica.

Efectos colaterales generales.

- Calambres, mialgias.
- Edema.
- Exantema cutáneo.
- Hemorragia a la mitad del ciclo.
- Cefalea.
- Náuseas, indigestión.
- Alteraciones de la función hepática.
- Alteraciones en el metabolismo de las lipoproteínas. (18)

D. Agonistas de la Hormona Liberadora de Gonadotropina (GnRH):

Son derivados del GnRH natural, difiriendo del nativo por la modificación de glicina en la posición 6 y 10, alterando sus características bioquímicas (mayor afinidad a la unión con receptores y mayor resistencia a la degradación), siendo 100 a 200 veces más potentes al GnRH nativo, producen un estado de esposo ovárico, con un subsecuente hipoestrogenismo y cuando se administran continuamente suprimen la secreción de gonadotropinas y la función ovárica posterior a un periodo de estimulación inicial.

Los más conocidos son la triptorelina, la buserelina, la histrelina, la leuprorelina, la nafarelina y la goserelina. Dentro de los efectos secundarios reportados se mencionan los síntomas de hipoestrogenismo, trastornos del perfil de lípidos que se normalizan al suspender el tratamiento, trastornos del metabolismo del calcio con disminución de la densidad mineral ósea trabecular y cortical, así como síntomas y signos de androgenismo. (9,23)

MANEJO QUIRURGICO.

Está bien establecida la participación de la cirugía en el tratamiento de la endometriosis, en particular para enfermedad moderada a grave o cuando hay afección a otros órganos. Se ha recomendado intervención quirúrgica incluso para las formas más leves de endometriosis, especialmente cuando el tratamiento médico a resultado ineficaz, pero se han cuestionado los resultados de la cirugía en esas pacientes. Como resultado, la intervención quirúrgica puede tener una clara indicación o ser meramente empírica.

En cuanto a las alternativas quirúrgicas, puede preferirse una técnica quirúrgica dependiendo del volumen de endometriosis presente y de otros factores que influyen

sobre la presentación clínica; debiéndose tener en cuenta el hecho de que la cirugía es citoreductora y excepcionalmente conseguirá la extirpación total de las lesiones. Entre las variantes quirúrgicas de que se dispone se encuentran:

- * **Intervención quirúrgica laparoscópica:** Varias técnicas laparoscópicas son utilizadas para la ablación de los implantes superficiales endometriósicos; ya sea por resección, coagulación o vaporización, la resección de pequeñas adherencias puede efectuarse por medio de laparoscopia, se recomienda en caso de adherencias firmes y con extensa vascularización no efectuar dicho procedimiento. La cauterización laparoscópica con electrocauterio y cuyo principio básico es de corte y coagulación, está indicada para el alivio de dolor y para implantes endometriósicos en ligamentos uterosacros, cérvix o fondo de saco. Puede realizarse fácilmente en implantes endometriósicos pequeños peritoneales con el sistema unipolar, donde el área dañada es mayor que la observada en el momento de la cauterización, por lo que la técnica es difícil para los implantes de uréter, vejiga, intestino y otros órganos, mientras que, en el sistema bipolar el área que debe ser coagulada es mayor que la observada. La desventaja de dicho procedimiento es el riesgo de lesionar estructuras profundas como daño térmico y necrosis de estructuras vitales que no puede ser visible, o daño peritoneal con aumento de la formación de adherencias, sobretodo con el sistema unipolar. Las tasas de embarazo reportadas son hasta del 44%, lo que hace que dicho procedimiento sea fácil y eficiente para los estadios I y II de endometriosis. Otro de los procedimientos laparoscópicos es la endocoagulación con la cuál se puede efectuar la ablación de implantes endometriósicos superficiales. (9)

- * **Intervención quirúrgica con láser:** En ésta técnica quirúrgica el tejido más que coagulado es evaporado, con el cuál el sangrado es usualmente controlado y la cicatrización postquirúrgica mínima, es de gran utilidad para implantes superficiales, utilizándose el láser de dióxido de carbono, el Argón láser, el KTP láser o el Nd-YAG láser. La tasa de embarazo varía de 42 a 58%. (9,24)

- * **Laparotomía conservadora:** Existen indicaciones absolutas para intervención quirúrgica en pacientes con endometriosis, entre las que se cuentan la presencia de endometriomas, la asociación a esterilidad de adherencias pélvicas, distorsión de la anatomía de la reproducción y obstrucción de las trompas de Falopio; asimismo, la presencia de dolor pélvico resistente al tratamiento o minusvalidante y la afección a otros sistemas orgánicos. El resultado satisfactorio de la laparotomía conservadora en pacientes con endometriosis depende en gran parte de la extensión de la enfermedad y de los síntomas previos a la intervención quirúrgica, la tasa general de embarazo para pacientes en quienes se efectúa cirugía conservadora por endometriosis es de 52.4%. (9,24)

OBJETIVOS.

1. Valorar la existencia de modificaciones en los implantes endometriósicos , abdominales a través de una laparoscopia de segunda mirada posterior al tratamiento con gestrinona o danazol.
2. Determinar la tasa de embarazo en ambos grupos.
3. Reportar la presencia de efectos colaterales con el uso de ambos medicamentos.
4. Incrementar el conocimiento y experiencia con estos medicamentos en el Instituto Nacional de Perinatología.

MATERIAL Y METODOS.

En el Instituto Nacional de Perinatología, se realizó un estudio prospectivo, longitudinal, comparativo, en dos grupos de pacientes seleccionadas de la clínica de esterilidad, en las cuáles se tuviera el diagnóstico de endometriosis a través de laparoscopia diagnóstica corroborada por medio de biopsia, clasificadas en etapas I y II según la clasificación revisada de la American Fertility Society (AFS). Las pacientes fueron divididas en dos grupos, para ser tratadas con danazol o gestrinona y ser evaluadas posteriormente en la consulta externa de manera periódica y al término de seis meses la realización de laparocopia de segunda mirada. Asimismo, se tuvo un periodo de observación que fluctuó entre 12 y 24 meses para determinar la tasa de embarazo en ambos grupos.

Los criterios de inclusión fueron:

1. Pacientes de la clínica de esterilidad.
2. Menores de 35 años.
3. Con endometriosis en etapas I y II según la clasificación revisada de la American Fertility Society.
4. Con salpinges permeables.
5. Sin antecedente de tratamiento médico-quirúrgico para la endometriosis.

Los criterios de exclusión fueron:

1. Aquellas pacientes que no reunieran los criterios de inclusión.
2. Pacientes con otro factor asociado de esterilidad.
3. Pacientes que presenten endometriosis en etapas mayores a la II según la A.F.S.

En el periodo comprendido entre el primero de Enero de 1992 y el 31 de Diciembre de 1994, se incluyeron 107 pacientes con el diagnóstico confirmado de endometriosis, las cuáles se dividieron en dos grupos:

Grupo No. 1: 61 pacientes fueron tratadas con danazol a dosis de 200 mg cuatro veces al día durante un periodo de seis meses.

Grupo No. 2: 46 pacientes fueron tratadas con gestrinona a dosis de 2.5 mg dos veces por semana durante un periodo de seis meses.

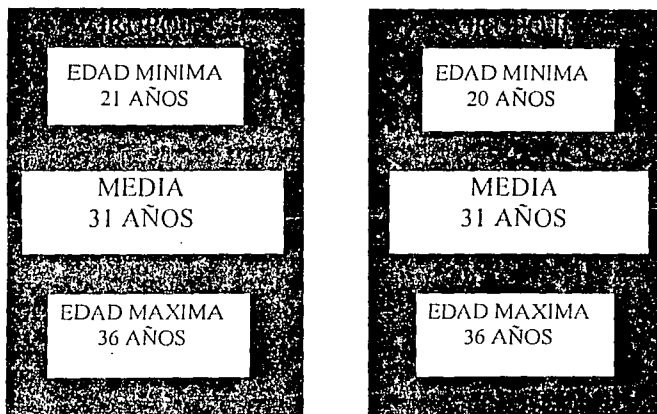
Las variables analizadas en cada grupo fueron: 1) edad, 2) peso, 3) tiempo de esterilidad, 4) tipo de endometriosis, 5) síntomas y signos previos al tratamiento y durante el mismo, 6) reacciones secundarias, 7) hallazgos laparoscópicos, 8) embarazos logrados posterior al tratamiento.

RESULTADOS.

En el periodo comprendido entre el primero de Enero de 1992 y el 31 de Diciembre de 1994 se lograron reunir 107 pacientes, incluyendose en el primer grupo para tratamiento con danazol un total de 61 pacientes, en el segundo grupo para tratamiento con gestrinona se incluyeron 46 pacientes.

Tabla No. 1

EDAD MEDIA EN AMBOS GRUPOS



En el grupo I la edad mínima de las pacientes fué de 21 años con una máxima de 36 años; en el grupo II, la mínima fué de 20 años y la máxima de 36 años, en ambos grupos se tuvo una edad media de 31 años. (Tabla No. 1 y Gráfica No. 1).

DISTRIBUCION DE LA POBLACION POR EDAD

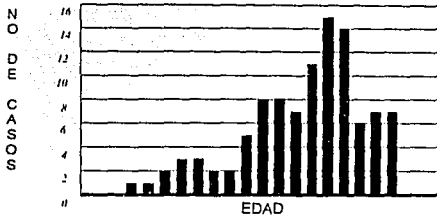
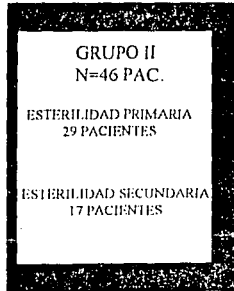
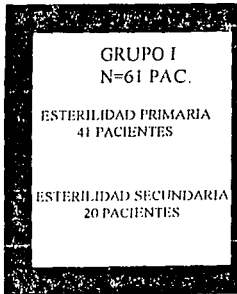


GRÁFICO No. 1

La totalidad de las pacientes de ambos grupos acudieron por esterilidad, en el grupo I se tuvieron 41 pacientes con esterilidad primaria y 20 con esterilidad secundaria; en el grupo II se tuvieron 29 pacientes con esterilidad primaria y 17 pacientes con esterilidad secundaria. (Tabla No. 2)

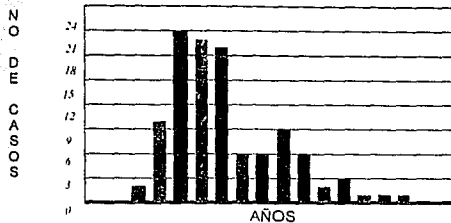
Tabla No 2

TIPO DE ESTERILIDAD



El tiempo de esterilidad fluctuó entre 2 y 15 años para ambos grupos, concentrándose la mayor parte de las pacientes en los grupos de 4,5 y 6 años de evolución de la esterilidad. (Gráfica No. 2)

DISTRIBUCION DE LA POBLACION POR TIEMPO DE ESTERILIDAD



Asimismo, en el grupo I se tuvieron 16 pacientes con endometriosis en estadio I según la A.F.S. y 45 pacientes en estadio II. En el grupo II se tuvieron 15 pacientes en estadio I y 31 pacientes en estadio II. (Tabla No. 3)

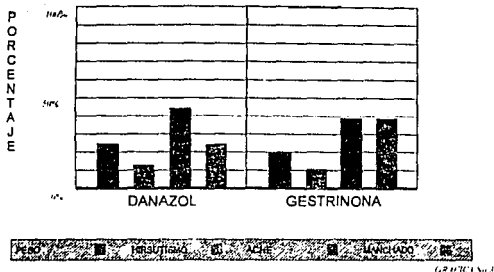
Tabla No.3

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

ESTADIO I 16 PAC.	ESTADIO I 15 PAC.
ESTADIO II 45 PAC	ESTADIO II 31 PAC
TOTAL 61 PAC.	TOTAL 46 PAC.

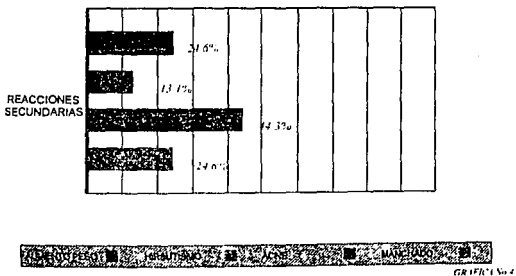
Entre las reacciones secundarias que fueron analizadas se tuvieron resultados similares para ambos grupos, no existiendo diferencias estadísticamente significativas al analizar la presencia de aumento de peso ($p=0.53729$), hirsutismo ($p=0.72489$), acné ($p=0.59447$) y manchado o hemorragia a mitad del ciclo ($p=0.05283$). (Gráficas No. 3, 4 y 5)

REACCIONES SECUNDARIAS DANAZOL VS GESTRINONA



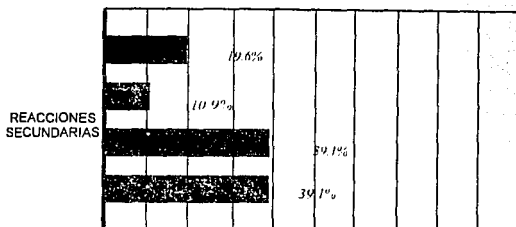
El aumento de peso se presentó en el 24.6 % de las pacientes tratadas con danazol y en el 19.6% de las tratadas con gestrinona. De manera similar, el hirsutismo se hizo presente en el 13.1% de las pacientes de el grupo I (danazol) y en el 10.9% de las pacientes del grupo II (gestrinona).

REACCIONES SECUNDARIAS DANAZOL



En lo que respecta a la presencia de acné, éste se presentó en el 44.3 de las pacientes tratadas con danazol y en el 39.1% de las tratadas con gestrinona. Finalmente en donde existió una mayor diferencia entre ambos grupos, pero sin llegar a la significancia estadística fué en la presencia de manchado o hemorragia a mitad del ciclo, misma que se presentó en el 24.6% de los casos tratados con danazol y en el 39.1% de los casos tratados con gestrinona.

REACCIONES SECUNDARIAS GESTRINONA



GRAFICA No. 5

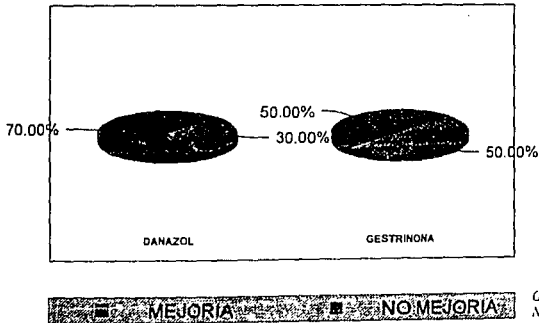
La evaluación laparoscópica de segunda mirada se realizó una vez terminado el tratamiento con los diferentes medicamentos, habiéndose realizado 50 laparoscopias en el grupo I de un total de 61 pacientes, en tanto que en el grupo II se realizaron 36 laparoscopias del total de 46 pacientes. Se presentó mejoría en el 70% de los casos tratados con danazol y en el 50% de los casos tratados con gestrinona, apreciándose una diferencia importante entre ambos grupos a favor del tratamiento con danazol, pero sin llegar a ser estadísticamente significativa ($p=0.05727$). (Tabla No. 4 y Gráfica No. 6).

Tabla No.4

REPORTE LAPAROSCOPIAS DE SEGUNDA MIRADA

GRUPO	LAPAROSCOPIAS REALIZADAS	NO REALIZADAS	MEJORIA	NO MEJORIA
	I	50	11	35
II	36	10	18	18

MEJORIA LAPAROSCOPICA POSTERIOR AL TRATAMIENTO



GRAFICA No 6

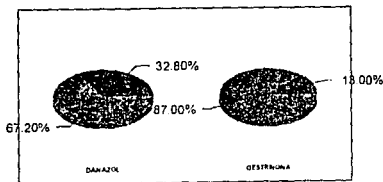
Finalmente, en relación al número de embarazos logrados durante el seguimiento, se tuvieron 20 embarazos que corresponden a un 32.8% de los casos en el grupo I (danazol) y solamente 6 embarazos en el grupo II (gestrinona), lo que equivale al 13.0% de los casos, lo que establece una diferencia estadísticamente significativa con un valor de $p=.01840$. (Tabla No. 5 y Gráfica No. 7).

Tabla No.5

TASA DE EMBARAZO POSTERIOR AL TRATAMIENTO

	EMBARAZO	NO EMBARAZO	TOTAL
GRUPO I	20	41	61
GRUPO II	6	40	46

TASA DE EMBARAZO POSTERIOR AL TRATAMIENTO DANAZOL VS GESTRINONA



■ EMBARAZO ■ NO EMBARAZO

GRÁFICA No. 7

DISCUSION.

La endometriosis es aún en la actualidad una enfermedad sobre la cuál se tiene controversia, tanto desde el punto de vista de su etiología, como de su diagnóstico y tal vez aún mas sobre su tratamiento, de lo que deriva la gran variedad de alternativas de manejo tanto médico como quirúrgico.

Entre las alternativas de manejo médico se tiene al danazol, un medicamento ampliamente usado en diferentes partes del mundo y cuyos resultados se utilizan frecuentemente como punto de comparación para otros medicamentos, uno de los cuáles lo constituye la gestrinona, medicamento de introducción relativamente reciente en el país y cuyo análisis constituye el motivo fundamental de ésta tesis, al comparar los resultados de ambos tratamientos en nuestra población.

El análisis de los resultados de ambos grupos estudiados, se puede englobar en tres rubros básicos, como lo son la tolerancia al medicamento expresado por la presencia o ausencia de reacciones secundarias, el exámen laparoscópico de segunda mirada y finalmente el número de embarazos logrados posterior a la finalización del tratamiento y durante un periodo de observación de entre 12 y 24 meses.

En lo que respecta al primer punto, no se tuvieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, existiendo la tendencia a un número mayor de pacientes con manchado o hemorragia a mitad del ciclo en aquellas pacientes tratadas con gestrinona con respecto a las del grupo tratado con danazol, siendo factible que con un número mayor de pacientes se tuviese una diferencia estadísticamente significativa en el rubro antes mencionado. No se confirma la tendencia de algunos otros estudios (21,25) en donde se infiere una menor incidencia de efectos colaterales con la utilización de este medicamento.

Desde el punto de vista de la mejoría observada al realizar la laparoscopia de segunda mirada, se tiene una diferencia favorable hacia la utilización del danazol (70%) con respecto a la gestrinona (50%) pero sin llegar a constituirse en una diferencia significativa desde el punto de vista estadístico. Los valores para ambos grupos concuerdan con la mayoría de los estudios llevados a este respecto. (19,22).

Finalmente, en lo que se refiere al número de embarazos logrados durante el seguimiento con uno y otro medicamentos, se tuvo una diferencia estadísticamente significativa a favor de la utilización del danazol al tenerse embarazos en el 32.8% de los casos y solamente un 13.0% con la utilización de gestrinona ($p= 0.1840$), lo que contrasta de manera evidente con otros estudios en donde se mencionan tasas de embarazo mayores para los grupos tratados con gestrinona. (19,21,22,25)

CONCLUSIONES.

1. La tolerancia a ambos fármacos es similar. No existen diferencias estadísticamente significativas para los diferentes efectos colaterales estudiados, sin embargo, existe una tendencia hacia la presencia en mayor número de casos de manchado o hemorragia a mitad del ciclo con gestrinona
2. No existe diferencia entre ambos grupos desde el punto de vista de la valoración laparoscópica de segunda mirada, aunque nuevamente existe una tendencia hacia mejores resultados con el danazol.
3. Se encontró una diferencia franca y significativa desde el punto de vista estadístico en cuanto a la tasa de embarazos a favor de la utilización de danazol.
4. No se sustenta a la gestrinona como una alternativa eficaz en el tratamiento de la endometriosis en etapas I y II según la clasificación revisada de la A.F. S.

BIBLIOGRAFIA.

1. Alvarado-Durán A.: ETIOLOGIA Y TRATAMIENTO MEDICO DE LA ENDOMETRIOSIS. Perinatol Reprod Hum. 6; 2,82. 1992.
2. Kunhardt RJ, Río de la Loza CM: ENDOMETRIOSIS Y SU REPERCUSION EN LA REPRODUCCION HUMANA: CONCEPTOS CLINICOS ACTUALES. Revista de Perinatología, 2:9-28, 1992.
3. Gerbie AB, Merrill JA: ANATOMIA PATOLOGICA DE LA ENDOMETRIOSIS, en: Clínicas Obstétricas y Ginecológicas. Nueva Editorial Interamericana. México DF, 4: 753-759. 1988.
4. Danforth DN: TRATADO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGIA. Cuarta edición, Ed. Interamericana, Impreso en México, 1987, Cap. 51: Endometriosis, págs. 979-989.
5. Jenkins S, Olive DL, Haney AF: ENDOMETRIOSIS: PATHOGENIC IMPLICATIONS OF THE ANATOMIC DISTRIBUTION. Obstet Gynecol., 67: 335, 1986.
6. Metzger DA: ENDOMETRIOSIS: CAUSA Y FISIOPATOLOGIA DE LA INFERTILIDAD, en: Clínicas Obstétricas y Ginecológicas. Nueva Editorial Interamericana. México DF, 4: 775-785. 1988.
7. Houston DE: EVIDENCE FOR THE RISK OF PELVIC ENDOMETRIOSIS BY AGE, RACE AND SOCIOECONOMIC STATUS. Epidemiol Rev, 6:167. 1984
8. Muse K: MANIFESTACIONES CLINICAS Y CLASIFICACION DE LA ENDOMETRIOSIS, en: Clínicas Obstétricas y Ginecológicas. Nueva Editorial Interamericana. México DF, 4: 787-795. 1988.
9. Kunhardt RJ, Río de la Loza CM: ENDOMETRIOSIS Y SU REPERCUSION EN LA REPRODUCCION HUMANA. Revista de Perinatología. 3: 3-21. 1992.
10. Gómez ZG: TRATAMIENTO DE LA ENDOMETRIOSIS CON AGONISTAS GnRH COMPARADO CON EL DANAZOL, EXPERIENCIA INSTITUCIONAL. Tesis de Postgrado INPer. 1993.
11. Moghissi KS: TRATAMIENTO DE LA ENDOMETRIOSIS A BASE DE ESTROGENOS Y PROGESTERONA COMBINADOS Y PROGESTAGENOS SOLOS, en: Clínicas Obstétricas y Ginecológicas. Editorial Interamericana, México DF, 4: 797-802. 1988.

12. Hull ME, Moghissi KS, Magyar DF, Hayes MF: COMPARISON OF DIFFERENT TREATMENT MODALITIES OF ENDOMETRIOSIS IN INFERTILE WOMEN. *Fertil Steril*, 47:40. 1986.
13. Wingfield M, Healy DL: ENDOMETRIOSIS: MEDICAL THERAPY. *Bailleres Clin Obstet Gynaecol*. 7: 813-38. 1993.
14. Dawood MY: CONSIDERATIONS IN SELECTING APPROPRIATE MEDICAL THERAPY FOR ENDOMETRIOSIS. *Int J Gynaecol Obstet*. 40: S29-42. 1993.
15. Rosas AJ: TRATAMIENTO DE LA ENDOMETRIOSIS EN CADA UNO DE SUS ESTADIOS. Grupo Roussel. 1992.
16. Ohao Y, Ritagawa I, Tamura H, Hosoda S, Yamashita S, Honjo H, Okada H: ANTIESTROGENIC EFFECT OF GESTRINONE AS AN INHIBITOR OF (3H) - ESTRADIOL BINDING TO NUCLEAR TYPE II SITES. *Gynecol Obstet Invest*. 31: 97-101. 1991.
17. Worthington M, Irvine LM, Crook D, Lees B, Shaw RW, Stevenson JC: A RANDOMIZED COMPARATIVE STUDY OF THE METABOLIC EFFECTS OF TWO REGIMENS OF GESTRINONE IN THE TREATMENT OF ENDOMETRIOSIS. *Fertil Steril*. 59N 522-6. 1993.
18. Dmowsky WP: SEUDOMENOPAUSIA INDUCIDA POR DANAZOL EN EL TRATAMIENTO DE ENDOMETRIOSIS, en: *Clínicas Obstétricas y Ginecológicas*. Nueva Editorial Interamericana. México DF., 4: 803-812. 1988.
19. Hess R, Cunill E, Fuchtnr C, Alam V, Romero C, Miranda C.: THE GESTRINONE (R- 2323) TREATMENT OF ENDOMETRIOSIS. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 57: 334-9. 1992.
20. Forbes KL, Thomas FJ: TISSUE AND ENDOCRINE RESPONSES TO GESTRINONE AND DANAZOL IN THE TREATMENT OF ENDOMETRIOSIS. *Reprod Fertil Dev*. 5: 103-9. 1993.
21. Ruiz-Velazco V, Arceo JR, Armesto A: COMPARATIVE EFFICACY OF GESTRINONE AND DANAZOL IN INFERTILE WOMEN WITH ENDOMETRIOSIS. *Int J Fertil Menopausal Stud*. 38: 22-7. 1993.
22. Presl J, Laili J, Pilka L, Ventruha P: GESTRINONE IN THE THERAPY OF STERILITY DUE TO ENDOMETRIOSIS. *Cesk Gynekol (resumen)*. 57: 401-7. 1992.

23. Henzl MR: AGONISTAS DE LA HORMONA LIBERADORA DE GONADOTROPINA EN EL TRATAMIENTO DE ENDOMETRIOSIS: REVISION, en: Clínicas Obstétricas y Ginecológicas. Nueva Editorial Interamericana. México DF. 4: 813-28. 1988.

24. Wilson EA: TRATAMIENTO QUIRURGICO DE LA ENDOMETRIOSIS, en: Clínicas Obstétricas y Ginecológicas. Nueva Editorial Interamericana. México DF. 4Ñ 829-36. 1988.

25. Ruiz-Velazco V, Rosas AJ, Armesto A: ENDOMETRIOSIS Y ESTERILIDAD. TRATAMIENTO COMPARATIVO CON GESTRINONA Y DANAZOL. Rev Lat Amer Esteril Fertil. 5:58. 1991.