

11217 94  
201

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

TRATAMIENTO PARA LA CURACION DE LAS  
LESIONES ENDOMETRIOSICAS EN LOS ESTADIOS  
I Y II CON DANAZOL

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO EN LA ESPECIALIDAD DE  
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA  
PRÉSENTA EL DOCTOR  
S A U L PALAPA RAMIREZ

MEXICO, D. F.

FEBRERO 1992



TESIS CON  
FALLA DE COPIA



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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

## INDICE

INTRODUCCION.....	1
ANTECEDENTES CIENTIFICOS .....	3
MATERIAL Y METODOS .....	6
RESULTADOS .....	7
COMENTARIOS .....	13
CONCLUSIONES .....	14
BIBLIOGRAFIA .....	15

## INTRODUCCION

La endometriosis pélvica es una enfermedad enigmática que plantea múltiples interrogantes, así hay aspectos controversiales relacionados con su histogénesis, diagnóstico, fisiopatogenia y tratamiento.

A pesar de ello se han ido logrando importantes avances especialmente en los últimos años. Así se han ido reconociendo aspectos como el hecho de que las lesiones que conocemos como " TIPICAS ", " EN GRANO - DE POLVORA " y que son más fácilmente identificables contienen glándulas inactivas y estroma incluidos en hemosiderina, en contraste las lesiones " ATIPICAS " ó no pigmentadas contienen glándulas endometrióticas activas y estroma que pueden resultar en progresión de la enfermedad y de la sintomatología. La profundidad de las lesiones parece también relacionarse con la actividad de la enfermedad, siendo las lesiones profundas las más activas.

Por otro lado la respuesta a los diferentes tratamientos médicos -- especialmente en el logro de embarazos en estadios I y II ha mostrado ser decepcionante ya que el tratamiento no parece mejorar las tasas -- cuando se comparan con las de pacientes no tratadas. ( 11,13 ).

El efecto de estos tratamientos sobre las lesiones parece ser igualmente inconstante y para nosotros como un hecho de observación al menos con el uso de danazol la respuesta ha sido muy pobre; lo cual posiblemente este relacionado con los componentes histológicos de las lesiones y su actividad.

Estos datos hacen pensar aunque no ha sido probado, que la mejor -- opción de tratamiento en estadios I y II de endometriosis sea la extirpación de las lesiones, especialmente tratándose de mujeres jóvenes con deseo de promover su fertilidad ante la posibilidad de que su endometriosis progrese a etapas más avanzadas comprometiendo su fertilidad -- futura por factores más bien mecánicos.

Es importante además no perder de vista los costos elevados y múltiples efectos adversos del tratamiento médico; en contraste con la posibilidad única que brinda la endoscopia para efectuar el manejo de estos casos, efectuando biopsia y electrocoagulación ó cirugía laser sobre las lesiones. ( 9 ).

Estas fueron las bases para el desarrollo de este estudio, en el -- que se quiso investigar la evolución de las lesiones endometriósicas - después del tratamiento médico con danazol.

## ANTECEDENTES CIENTIFICOS

Muy pocos problemas relacionados con la esterilidad presentan tantas cuestiones por resolver como la endometriosis, especialmente en los estadios I y II, lo que es claro, es que la endometriosis es un padecimiento progresivo y que su avance a los estadios III y IV, causa una afección muy importante tanto anatómica como funcional. Por esta razón ha existido preocupación no sólo en relación al alivio de los síntomas y al logro de un embarazo, sino también a la curación de las lesiones.

El danazol es un derivado isoxazol de la 17 alfa etiniltestosterona (6), fue sintetizado en el Sterling-Winthrop Research Institute por Manson y colaboradores.

El compuesto se ha evaluado por exámenes de laboratorio e investigaciones clínicas bajo el nombre de WIN 17-757 desde 1960. Los primeros resultados clínicos favorables fueron publicados por Greeblant y asociados en 1971 (8). Su mecanismo de acción es el siguiente.

- 1.- Se une a receptores androgénicos endometriales y funciona como agonista para producir atrofia endometrial.
- 2.- Elimina la secreción súbita de LH y FSH a mitad del ciclo.
- 3.- Disminuye la concentración sérica de estradiol y progesterona.
- 4.- Se une a receptores de progesterona teniendo un efecto mixto agonista-antagonista.
- 5.- Compite con la testosterona y el estradiol para unirse a la globulina captadora de hormonas sexuales, lo que produce aumento en la circulación de testosterona libre y aumento de los efectos androgénicos.
- 6.- Modifica la esteroidogenesis por inhibición de las enzimas 17 alfa hidroxilasa, 17,20-liasa, 17 beta-hidroxiesteroide-deshidrogenasa, 21 hidroxilasa, 11 beta-hidroxilasa y 3 beta-deshidrogenasa-isomerasa de hidroxiesteroides.

En cuanto a los efectos adversos del danazol reflejan sus propiedades anabólicas, androgénicas y antiestrogénicas.

Los efectos colaterales del danazol son; aumento de peso, disminución de las dimensiones mamarias, calambres musculares, depresión, diforensis, edema, acné, fatiga, hirsutismo, disminución de la libido, náuseas, mareo, cefalea, exantema, voz grave, aumento de LDL, disminución de HDL, aumento de enzimas hepáticas, masculinización fetal, cambios del apetito.

Se han publicado múltiples estudios en cuanto a su eficacia para disminuir los síntomas clínicos y promover la fertilidad ( 7,10).

Respecto a su eficacia para cuer las lesiones endometriósicas, se sabe que el tratamiento eficaz pudiera ser sólo una remisión temporal con un número notorio de mujeres que presentan recidiva de los síntomas posterior al tratamiento. Las mujeres con riesgo de recidiva son aquellas con enfermedad avanzada ó endometriomas grandes. Sin embargo pudiera ser útil un segundo tratamiento hormonal para inducir la remisión de los síntomas clínicos. ( 2,9). Las tasas de embarazos comunicadas después del tratamiento con danazol varían de 30 a 53%, con tasas de fecundidad mensual de 1.6 a 6.8% (1,4,13 ).

Las modalidades quirúrgicas para estos estadios de la endometriosis son básicamente la electrocoagulación y la vaporización con rayo láser de los implantes mediante laparoscopia. Los resultados de los estudios que se han publicado con estas modalidades indican que; la destrucción de la enfermedad mínima y leve retrasa o previene el desarrollo de una enfermedad más severa. Es obvio que la laparoscopia con láser de CO2 puede ser beneficiosa para la paciente en termino de costo, dolor, hospitalización, y alteraciones emocionales. Con frecuencia se ha señalado que una de las ventajas de CO2 es la menor formación de adherencias postoperatorias.

En un estudio de 52 pacientes con endometriosis mínima y leve tratadas con láser de ND:YAG por laparoscopia, se observó que después de un año, 24 (71%) de 34 pacientes que fueron diagnosticadas de pudecer endometriosis, como su única entidad patológica presentaron embarazo. Mientras que 18 pacientes que tuvieron endometriosis más otro factor de esterilidad 6 (33%) presentaron embarazo.

Treinta de las 52 pacientes con endometriosis presentaron embarazo (75%), está es un excelente resultado por lo que se considera el láser de ND:YAG muy efectivo para el tratamiento de endometriosis mínima y leve ( 9).

En el estudio con distribución al azar de Seibel, de danazol en comparación con ningún tratamiento para la endometriosis mínima, no se encontró diferencia notoria en las curvas acumulativas globales de embarazo durante doce meses de vigilancia (3,11 ). Un segundo estudio al azar, se comparó la gestrinona a 2.5 mg dos veces por semana ( en 20 - pacientes), y con placebo (17 pacientes). en el tratamiento de la endometriosis mínima o leve , tampoco se encontró diferencias en las tasas acumulativas de embarazo.(13).

Se utilizó un método doble ciego en el que las pacientes con endometriosis leve o mínima se distribuyeron al azar para tratamiento con - danazol (n=18), acetato de medroxiprogesterona (n=16), o placebo (n=17 durante una vigilancia de doce meses se encontro; uno, uno y tres -- embarazos respectivamente en los tres grupos de tratamiento ( 12 ).



## MATERIAL Y METODOS

Durante el periodo comprendido entre el 1° de Marzo de 1988 y el 28 de Febrero de 1991, se analizaron los expedientes de 167 pacientes del servicio de Biología de la Reproducción que tuvieron diagnóstico de endometriosis. Cuarentay dos de estas pacientes tuvieron endometriosis en estadios I y II pero sólo a 17 de las había efectuado laparoscopia de segunda mirada al momento del análisis por lo que éstas fueron seleccionadas como el grupo de estudio. ( tabla 1 ).

Las 17 pacientes fueron tratadas con danazol a dosis que variaron entre 400 y 800 mg diarios. Se consideró la dosis adecuada aquella -- que produjera amenorrea durante un periodo que varió de 6 a 12 meses.

Tanto la laparoscopia de primera como la de segunda mirada fue -- efectuada por el mismo observador, y la estaficación fue basada en -- la clasificación de la Sociedad Americana de Fertilidad de Marzo de -- 1985. La laparoscopia de de segunda mirada fue realizada 6 a 12 meses después de haber sido sometidas a tratamiento con danazol.

Se analizaron; la evolución de las lesiones endometrióticas, la de la sintomatología, los efectos colaterales y el embarazo.

## RESULTADOS

La edad promedio de las 17 pacientes fue de 28 años con una variación entre 26 y 30 años.

Diez pacientes acudieron por esterilidad primaria y 7 por esterilidad secundaria. Siete de estas pacientes tuvieron además dismenorrea que desapareció durante el tratamiento con danazol (tabla 2).

En 5 pacientes (29.4%) se encontró mejoría de las lesiones después del tratamiento con danazol y de hecho en 4 pacientes hubo curación de las lesiones. Tres pacientes (17.6%) no mostraron cambios en sus lesiones y se encontró progresión de las lesiones en 9 pacientes (52.9%) (tablas 3,4,5 y 6).

Hubo 4 embarazos, dos de ellos llegaron a término y dos terminaron en aborto del primer trimestre. De estas cuatro pacientes una había mejorado con el tratamiento, otra mostró progresión de su endometriosis y dos no presentaron cambios.

Los efectos adversos más comunes del danazol estuvieron relacionados con su acción androgénica, como aumento de peso, engrosamiento de la voz, acné, hirsutismo, mastalgia y cefalea y por otro lado efectos de intolerancia gástrica como náuseas y vómito. Todas las pacientes mostraron al menos uno de estos síntomas.

Nombre: \_\_\_\_\_

Cédula: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

PERITO- NEO	ENDOMETRIOSIS	< 1 cm.	1-3 cms.	> 3 cms.
SUPERIO	Superficial	1	2	4
	Profunda	2	4	6
	DER. Superficial	1	2	4
	Profunda	4	16	20
	IZQ. Superficial	1	2	4
	Profunda	4	16	20
OBLITERACION DEL FONDO DE SACO POST.		PARCIAL 4	TOTAL 40	
SALPINGE	ADHERENCIAS	< 1/3 Incluido	1/3 a 2/3 Incl.	> 2/3 Includos
	DER. Laxas	1	2	4
	Firmes	4	8	16
	IZQ. Laxas	1	2	4
	Firmes	4	8	16
	DER. Laxas	1	2	4
	Firmes	4	8	16
	IZQ. Laxas	1	2	4
	Firmes	4	8	16

Si la Fimbria está afectada se dan 16 puntos.

Estadio I (Mínima)	1-5 puntos	Total de Puntos _____
Estadio II (Leve)	6-15 puntos	
Estadio III (Moderada)	16-40 puntos	
Estadio IV (Severa)	Más de 40 puntos	

Patóloga Agregada, Endometriosis Extragenital y

Recomendaciones Sobre Manejo: \_\_\_\_\_

Pronóstico: \_\_\_\_\_

Para ilustrar casos con salpinges y ovarios normales.

Para ilustrar casos con alteraciones de Ovarios y Salpinges.

LADO IZQUIERDO



LADO DERECHO

LADO IZQUIERDO



LADO DERECHO

PACIENTES CON ENDOMETRIOSIS EN ESTADIOS I Y II

ESTADIO	NO. DE PACIENTES	2a MIRADA
I	19	7
II	23	10
TOTAL	42	17

TABLA I

MOTIVO DE CONSULTA

MOTIVO DE CONSULTA	No. DE PACIENTES
ESTERILIDAD PRIMARIA	10
ESTERILIDAD SECUNDARIA	7
TOTAL	17

TABLA 2

EVOLUCION DE LAS LESIONES

MEJORIA	5 ( 29.4 % )
SIN CAMBIOS	3 ( 17.6 % )
PROGRESION	9 ( 52.9 % )
TOTAL	17 ( 100 % )

TABLA 3

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

TABLA 4

PACIENTE	LAPAROSCOPIA DIAGNOSTICA	SEGUNDA MIRADA	TRATAMIENTO
1	4 PUNTOS fondo de saco posterior salpínges izquierda	7 PUNTOS endometrioma de ovario izquierdo uterosacro derecho	DANAZOL 11 MESES 400-600 mg
2	5 PUNTOS uterosacro derecho e izquierdo	SIN ENDOMETRIOSIS	DANAZOL 12 MESES 600-800 mg
3	1 PUNTO uterosacro derecho	3 PUNTOS ovario derecho uterosacro derecho e izquierdo	DANAZOL 5 MESES 600-800 mg
4	4 PUNTOS ovario derecho	6 PUNTOS ovario derecho e izquierdo y salpínges derecha	DANAZOL 6 MESES 800 mg
5	3 PUNTOS fondos de saco	3 PUNTOS fondos de saco	DANAZOL 6 MESES 600 mg
6	3 PUNTOS ovarios y uterosacro derecho	8 PUNTOS ovarios y utero- sacos	DANAZOL 8 MESES 600 mg

TABLA 5

PACIENTE	LAPAROSCOPIA DIAGNOSTICA	SEGUNDA MIRADA	TRATAMIENTO
7	3 PUNTOS ovario izquierdo uterosacro izquierdo	8 PUNTOS fondo de saco, uterosacro izquier- do, ovario izquier- do, cara anterior de utero	DANAZOL 6 MESES 300 mg
8	10 PUNTOS ovario izquierdo, recto cara posterior de utero	SIN ENDOMETRIOSIS	DANAZOL 8 MESES 600 mg
9	6 PUNTOS ovario derecho uterosacro derecho	14 PUNTOS ovarios, uterosacros y cara ante- rior de utero	DANAZOL 6 MESES 800 mg
10	5 PUNTOS salpíngex izquierda uterosacro izquierdo	19 PUNTOS cara anterior de utero, pliegue ve- sicouterino, liga- mento ancho izq. uterosacros, fondo de saco posterior	DANAZOL 6 MESES 800 mg
11	5 PUNTOS fondos de saco uterosacros	SIN ENDOMETRIOSIS	DANAZOL 11 MESES 600-800 mg
12	3 PUNTOS fondo de saco anterior	4 PUNTOS uterosacros	DANAZOL 12 MESES 600-800 mg

TABLA 6

PACIENTE	LAPAROSCOPIA DIAGNOSTICA	SEGUNDA MIRADA	TRATAMIENTO
13	2 PUNTOS uterosacro izquierdo	4 PUNTOS uterosacro izq. fondo de saco - posterior	DANAZOL 6 MESES 600-800 mg
14	5 PUNTOS uterosacro izquierdo	2 PUNTOS uterosacro izq.	DANAZOL 6 MESES 600-800 mg
15	3 PUNTOS cara posterior de útero	6 PUNTOS cara posterior de útero, ovario izq. fondos de saco	DANAZOL 6 MESES 600-800 mg
16	5 PUNTOS uterosacros y ovario derecho	SIN ENDOMETRIOSIS	DANAZOL 7 MESES 600-800 mg
17	5 PUNTOS fondo de saco posterior ovario derecho	5 PUNTOS ovario derecho uterosacro de- recho	DANAZOL 10 MESES 600-800 mg



## COMENTARIOS

Algunos de los reportes sobre endometriosis en etapas I y II, respecto al logro de embarazos con los tratamientos médicos, parecen -- mostrar que las tasas de embarazos en pacientes con estadios I y II -- tratadas medicamente no son mejores que en las pacientes no tratadas, lo cual parece poner en tela de juicio la utilidad de estos tratami-  
entos.

Sin embargo las características de la endometriosis sobre todo en relación a su progresión y a la posibilidad de causar un extenso proceso adherencial, con deterioro de la capacidad reproductiva hace imperiosa la necesidad de establecer un tratamiento inmediato una vez -- establecido el diagnóstico, especialmente en mujeres jóvenes con de-  
seo de promover su fertilidad. ( 9 )

Por esta razón se quiso investigar el efecto del tratamiento con -- danazol para estas etapas, sobre la evolución de las lesiones y se -- observó mejoría en el 29.4% de las pacientes, no mostraron cambios -- 17.6% y tuvieron progresión 52.9%. Aunque en cuatro de las cinco paci-  
entes que mejoraron las lesiones endometriósicas desaparecieron; el -- 70.5% de los casos no se beneficiaron con el uso de danazol, lo que -- deja en una situación de alto riesgo para la progresión de la enferme-  
dad a un alto porcentaje de pacientes lo que aunado a un número impor-  
tante de efectos adversos hace pensar que podría no ser el tratamien-  
to médico con danazol una buena opción para tratamiento de endometri-  
osis en estadios I y II.

El principal motivo de consulta fue la esterilidad primaria y se-  
cundaria lo cual está en relación al tipo de población analizada. El-  
porcentaje de embarazos encontrados en este grupo de pacientes fue de  
23% que es una cifra baja de acuerdo a lo reportado en otras series--  
para estos estadios de la enfermedad.

Los efectos adversos que se observaron no difieren en absoluto de-  
los comunmente reportados en la literatura ( 11 ).

## CONCLUSIONES

- 1.- En el 70.5% de las pacientes en este trabajo el danazol no mostró ser benéfico en cuanto a la evolución de las lesiones.
- 2.- Se piensa que esto junto con el costo, el tiempo y los efectos adversos de este tratamiento no justifican más su uso de forma rutinaria.
- 3.- Es importante investigar si la electrofulguración por laparoscopia proporciona mejores resultados sobre este tipo de casos.
- 4.- En esta serie el principal motivo de consulta fue la esterilidad primaria y secundaria lo cual está en relación con el tipo de población estudiada.
- 5.- La dosis promedio de danazol para mantener en amenorrea a las pacientes fue de 600 mg diarias .
- 6.- La tasa de embarazo fue baja en este estudio de acuerdo en lo comúnmente reportado en la literatura.
- 7.- Los efectos adversos del danazol que se observaron en esta serie no difieren con los comúnmente reportados.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1.- Barbieri RL. Ryan KJ; Danazol: Endocrine pharmacology and therapeutic applications. AM J. Obstet Gynecol. 1981, 141: 453-461.
- 2.- Barbieri RL. Evans S. Kistner RW: Danazol in the treatment of endometriosis: Analisis of 100 cases with a 4 year-up. Fertil Steril. 1982, 37: 737.
- 3.- Bayer SR. Seibel MM. Berger MJ: Efficacy of danazol treatment for minimal endometriosis in infertile women: The Journal of Reproductive Medicine. 1988, 33, No. 2, 179.
- 4.- Buttran VC. Reiter RC. Ward S: Treatment of endometriosis with danazol report of a 6 year prospective study. Fertil Steril. 1985, 43:353
- 5.- Dmowski WP. Endocrine properties and clinical application of danazol- Fertil Steril. 1979, 31: 237.
- 6.- Dmowski WP. Steele RW. BAKER GF. Deficiente cellular immunity in endometriosis. AM J. Obstet Gynecol. 1981, 141: 377.
- 7.- Greenblatt rb. Dmowski WP. Mahesh VB. Clinical studies with an antigonadotropin- danazol. Fertil Steril. 1971, 22: 111.
- 8.- Luciano AA. Hauser KS. Chapler FK. Effects of danazol on plasma lipid and lipoprotein levels in healthy women and in women with endometriosis. AM J. Obstet Gynecol. 1983, 145: 422.
- 9.- Mineto Morita, MD .Minimal and mil endometriosis, Nd:YAG, laser treatment and changes in prostaglandin concentrations in peritoneal fluid J. Reproductive Medicine, 1990, 35 (6) Jun.: 621-24.
- 10.-Puclo JG. Hammond ch b. Conservative treatment of endometriosis externa: The effects of danazol therapy. Fertil Steril. 1983, 40: 164.
- 11.-Seibel MM. Berger MJ. Weinstein fg, et al: The effectiveness of danazol on subsequent fertility in minimal endometriosis. Fertil Steril. 1982 38: 534.
- 12.-Tallima S. Paolukka J. Konnberg L. et al: Placebo-controlled comparison of danazol and high-dose medroxyprogesterone acetate in the treatment of endometriosis. Gynecol Endocrinol. 1987. 1: 13.
- 13.-Thomas EJ. Cooke ID: Successful treatment of asymptomatic endometriosis: does it benefit infertile women?. BR. Med. J. 1987,294: 117.