



Ginecología y Obstetricia

© Sociedad Peruana de Obstetricia y Ginecología

Ginecol. obstet. 1996; 42 (1): 46-49

Gestrinona en el tratamiento de la endometriosis asociada la infertilidad

DR. WALTER OLORTEGUI

Resumen

Se comunica el resultado del tratamiento con gestrinona de 48 pacientes infértiles con diagnóstico endoscópico de endometriosis leve o moderada. Se instaló amenorrea en 66% de las pacientes en los primeros 30 días y hubo remisión del dolor pélvico en 95% en 4 meses. Al término del tratamiento, la menstruación retornó a los 30 días en 78%. Hubo embarazo en 66,7% de los casos.

Palabras claves: endometriosis, gestrinona, infertilidad, gestación, dolor pélvico, endoscopia.

Summary

We report the result of gestrinone treatment in 48 infertile patients with endoscopic diagnostic of endometriosis, either slight or moderate. Amenorrhoeae occurred in 66% of cases during the first 30 days, and pain remitted in 95% within 4 months. Following treatment, menstruation returned in 30 days in 78% of patients. Pregnancy occurred in 66,7% of cases.

Key words: endometriosis; gestrinone; infertility, pregnancy; pelvic pain, endoscopy.

Facultad de Obstetricia. Universidad Privada Antenor Orrego, Trujillo. Perú



Introducción

Numerosos informes han demostrado que la endometriosis, considerada Como una condición en la cual el tejido endometrial es transplantado ha sitios extrauterinos, se comporta como una enfermedad progresiva, infiltrante y recidivante, ejerciendo una notable influencia en la reproducción humana^{1,2,3}. La observación y descripción de numerosas y distintas apariencias de lesiones peritoneales no pigmentadas^{4,5} y la aceptación que esta enfermedad sea un desorden sistémico antes que localó ha motivado el interés de los investigadores en lograr el tratamiento adecuado que erradique o inactive los implantes ectópicos de tejidos endometrial⁷.

En razón a que el tejido endometrial ectópico se comporta como hormonadependiente, al igual que el endometrio no ectópico, y la evidencia de que las lesiones endometriósicas cicatrizan durante el embarazo o después de la menopausia, el principio del tratamiento médico es imitar los efectos de esta situaciones. En la actualidad, existen 4 regímenes hormonales para el tratamiento de la endometriosis pélvica asociada a infertilidad: progestinas, danazol, gestrinomas y el análogo a la hormona liberadora (GnRH). El presente estudio tiene por objeto evaluar la acción terapéutica y tolerancia a la gestrinona en pacientes infértiles con endometriosis.

Material y Métodos

Criterios de inclusión

- Infertilidad
- Endometriosis diagnosticada laparoscópicamente
- Consentimiento, informado de la paciente

Criterios de exclusión

- Enfermedad sistémica moderado severa: diabetes mellitus, nefropatía, otras.
- Gestación
- Hipertensión arterial

Población estudiada

Se incluyó en el estudio, 48 pacientes con historia de infertilidad matrimonial primaria o secundaria con diagnóstico laparoscópico, de endometriosis, cuya localización y extensión fue estimada como leve o moderada siguiendo los criterios de Acosta⁸. Se administró gestrinona (derivado, 19-nortestosterona) en dos tomas semanales de 2,5 mg, iniciándose el tratamiento el primer día ciclo durante un tiempo no menor de 6 meses. En las pacientes que presentaban endometriosis estadio IV se practicó electrofulguración de los; focos endometriósicos y lisis de las adherencias encontradas usando laparoscopia.

Durante el tiempo que duró el tratamiento se hizo, control mensual, para evaluar la remisión de la sintomatología, la aceptación y la tolerancia al medicamento y la intensidad de los efectos colaterales. Se observó la fertilidad durante un mínimo de 12 meses postratamiento.

Tabla 1. Población estudiada		
Infertilidad	No.	%
Primaria	27	56
Secundaria	21	44
Total	48	100



Resultados

La tabla 1 permite observar la distribución de las pacientes según el tipo de infertilidad primaria o secundaria. La tabla 2 muestra el grado de severidad de la endometriosis según el tipo de infertilidad primaria o secundaria. La edad de las pacientes se encontraba entre 23 a 37 años, observando mayor frecuencia entre los 25 y 34 años (tabla 3). El tiempo promedio de infertilidad fue 3,5 años.

En la evaluación de la historia de la enfermedad, encontramos la presencia de dolor pélvico en el 86% y galactorrea en el 64% de las pacientes.

Tabla 2. Endometriosis asociada a infertilidad primaria y secundaria		
Grado	N pacientes	%
Primaria		
Leve	13	48,1
Moderada	14	51,9
Total	27	100,0

Tabla 3. Distribución etárea de las pacientes on endometriosis		
Edad en años	N	%
20-24	1	2,1
25-29	19	39,6
30-34	19	39,6
35-39	9	18,6
Total	48	100,0

Observaciones durante el tratamiento

Dolor pélvico. Se obtuvo remisión de dolor en el 65% de los casos al promediar el tercer mes de tratamiento y en 95% al cuarto mes. Instalación de la amenorrea. En el 83,2 de los casos de amenorrea se instaló a los 60 días de administración del medicamento, alcanzado un 66,7% en los primeros 30 días.

Efectos colaterales. Sangrado en mancha "spotting" (24%), aumento, de peso (25%), acné (22%), edema (20%) y seborrea (5%) son los efectos con mayor frecuencia se presentaron durante la administración de los medicamentos. Todos ellos con intensidad leve o moderada que motivaron al abandono del tratamiento. Durante el tratamiento, como medida preventiva de gestación, se recomendó el uso de preservativos hasta que la amenorrea se hubiera instalado.

Retorno de la menstruación. Después de finalizado el tratamiento, la menstruación retornó en el 78% de los casos; a los 30 días y en el 22% a los 45 días.

Recuperación de la fertilidad. El total de las pacientes que ingresó al estudio tenía como objetivo principal lograr una gestación. De las 48 pacientes que ingresaron al estudio, gestaron 32 las que representan el 66,7%, 18 (37,5%) con infertilidad primaria y 14 (29,2%) con infertilidad secundaria. No hubo diferencias estadísticas en las tasas d fertilidad entre las que padecían de infertilidad primaria o secundaria (Tabla 4)



Figura 1. Instalación de la amenorrea

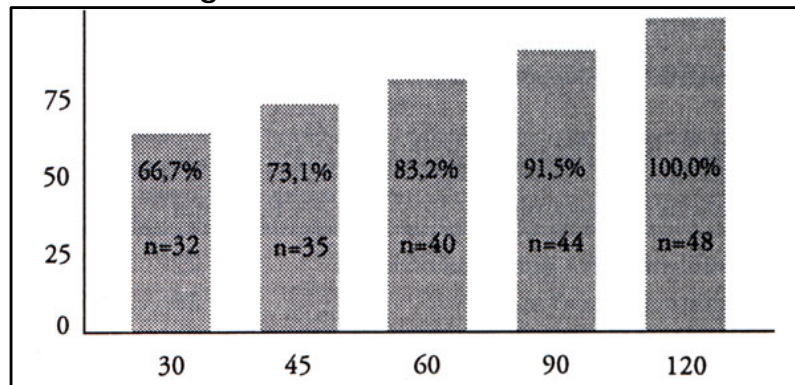


Tabla 4. Gestaciones por tipo de infertilidad

Infertilidad	No. pacientes	Gestaciones	%
Primaria	27	18	37,5
Secundaria	21	14	29,2
Total	48	32	66,7

Al parecer realizar o no electrofulguración no significó variación en la tasa de gestaciones (Tabla 5).

En relación al tiempo que se logró la gestación, el mayor porcentaje (62%) se presentó en los primeros 4 meses después de terminar el tratamiento, observándose una mayor concentración en los primeros 2 meses (40%). Una gestación se logró a los 19 meses (Tabla 6). Al momento de concluido el estudio (julio de 1992) 14 bebés habían nacido, 4 gestaciones se encontraban a término, 10 pacientes presentaban gestaciones menores de 32 semanas y 4 pacientes habían abortado en los 2 primeros meses de gestación (Tabla 7).

Discusión

La endometriosis genital externa e interna es una enfermedad que se presenta frecuentemente. Se ha estimado que puede afectar al 25% de todas las mujeres en la edad de procrear y que se encuentra en el 40 y 50% de las pacientes infértiles. EL diagnóstico de certeza sólo es mediante el estudio endoscópico, que nos permitirá la visualización directa y toma de muestra para la evaluación histológicas de los implantes endometriales típicos y de aquellos superficiales peritoneales consideradas como normales al momento del examen^{5,8}.

Estudios de la historia natural de la endometriosis han demostrado que es una enfermedad progresiva y que aquellos implantes atípicos, pueden progresar hacia las formas típicas por lo que se indica la erradicación de los implantes por tratamiento médico, quirúrgico o ambos^{2,7}.

Tabla 5. Recuperación de la fertilidad

Modalidad de tratamiento	Pacientes	Gestaciones
Electrofulguración + gestrinona x 6 meses	22	14 (64,0%)
Sólo gestrinona x 6 meses	26	18 (69,0%)
Total	48	32 (66,7%)



Meses	N pacientes	%
- 1-2	13	40,7
- 3-4	7	21,8
- 5-6	2	6,3
- 7-8	4	12,5
- 9-10	2	6,3
- 11-12	3	9,4
- Mayor de 12	1	3,0
Total	32	100,0

Tratamiento quirúrgico

El objetivo de la cirugía conservadora es retirar completa y cuidadosamente todos los implantes endometriales visibles, preservando la integridad de los órganos reproductivos. Son conocidos las ventajas de la cirugía con láser^{1,9,10} pero no existe evidencia que los resultados sean mejores que los obtenidos por electrocauterio, coagulación endógena o extirpación. En nuestro trabajo no se encontró asociación entre electrofulguración y mejora en la tasa de gestaciones.

Tratamiento médico

En los casos de endometriosis leve o moderada usualmente se prefiere el tratamiento médico, mientras que en el estadio, se prefiere los métodos quirúrgicos. De acuerdo a la literatura, 70% de pacientes con endometriosis tienen receptores de estrógenos y progesterona sobre los centros endometriales ectópicos y por lo tanto, sólo éstas pacientes podrán ser tratadas con una, terapia hormonal¹¹.

El objetivo de la terapia hormonal es abolir la menstruación e inhibir el crecimiento endometrial. Investigaciones recientes¹² demuestran que el estradiol es un factor crítico que gobierna la iniciación o la progresión de las lesiones endometriósicas. En un modelo experimental de endometriosis se ha demostrado que el estradiol y la progesterona natural pueden aumentar el crecimiento de las lesiones endometriósicas.

	I.primaria	I.secundaria
Gestaciones (32)	18	14
Abortos	1	3
Gestaciones en curso	8	2
Gestaciones a término	3	1
Nacidos vivos	6	8



Numerosos estudios indican que la gestrinona, derivado triénico de la 19 nortestosterona, es capaz de producir atrofia reversible del endometrio actuando en dos niveles:

- a. Directamente sobre el tejido endometrial por su acción antiprogestínica al competir con la progesterona por el mismo receptor, al que se une, pero no ingresa al núcleo, por lo que carece de acción progestágena.
- b. Interactuando con los receptores esteroideos hipotalámicos e hipofisarios y disminuyendo la secreción de hormona luteinizante y folículoestimulante^{13,14}.

La regresión del endometrio en las pacientes tratadas con gestrinona parece producirse rápido. Si bien es cierto que en nuestro estudio, por razones ajenas a la investigación no contamos con laparoscopia de control. El análisis estadístico de los datos nos muestra un elevado porcentaje de remisión del dolor pélvico, que alcanza el 65% al tercer mes del tratamiento. La instalación de la amenorrea (66% en los 30 primeros días), que resultan ser indicador valioso de quiescencia endometrial, nos demuestran la potente acción antigonadotropa del producto. En relación a los efectos adversos ocasionados por el medicamento, observamos que estos remitieron en el 100% de los casos al término del tratamiento. El retorno de la menstruación ocurre en mayor porcentaje (78%) a los 30 días de terminado el tratamiento. Esto nos muestra la acción reversible de la gestrinona sobre el endometrio tópico y ectópico. La recuperación de fertilidad, observada en los grupos de tratamiento (Tabla 7) nos muestra que el gestrinona administrada como tratamiento único en la endometriosis leve y moderada asociada a infertilidad, es tan eficaz como el tratamiento combinado de gestrinona más electrofulguración. La evaluación general nos mostró una eficacia del 66,7% de gestaciones con el uso de gestrinona.

Conclusiones

- La gestrinona a dosis de 2,5 mg 2 veces por semana por 6 meses ha demostrado ser efectiva en la recuperación de la fertilidad en pacientes con endometriosis leve o moderada, alcanzando una eficacia global del 66,7% de gestaciones.
- La gestrinona es eficaz en remitir la sintomatología dolorosa de las pacientes con endometriosis.
- La gestrinona resultó ser bien tolerada, siendo los efectos colaterales del tratamiento



Referencias Bibliográficas.

1. De Chemey AH. Endometriosis: Recurrence and treatment. Clin Ter 1992; 14: 768.
2. Rock JA, Moutos DM. Endometriosis: The present and the future. An overview of treatment options. British J Obstet Gynecol 1992; 99: 1-4.
3. Inoue M, Kobayashi Y, Awaji H, Fujii A. The impact of endometriosis on the reproductive outcome of infertile patients. Am J Obstet Gynecol 1992; 167: 278.
4. Jansen RPS, Rumll P. Nonpigmented endometriosis: Clinical laparoscopic and pathologic definition. Amer J Obstet Gynecol 1986; 155: 1154.
5. Nisole M, Paindaveine B, Bourdon A, Berlière M, Casanas Roux F, Donnes J. Hystologic study of peritoneal endometriosis in infertile women. Fertil Steril 1990; 53: 984.
6. Imondki EK: Visual assessment of peritoneal implants for staging endometriosis. Do number and cumulative size of lesions; reflect the severity of systemic disease. Fertil Steril 1987; 47: 382.
7. Kauppila A. Changing concepts of medical treatment of endometriosis. Act Obstet Gynecol Scand 1993; 72: 324.
8. Acosta AA, Buttán VCJR, Besch PK, Malinax RL, Franklin RR, Vanderheyden JD. A proposed classification of endometriosis. Obstet Gynecol 1973; 43: 19.
9. Poulson JD, Asmar P. Utilización de la laparoscopia de rayos láser con CO2 para el tratamiento de endometriosis. Rev Latinoam Fertil Steril 1987; 1: 107.
10. Poulson JD, Asmar P, Saffan DS. Mild and moderate endometriosis. Comparison of treatment modalities for fertile couples. J Reprod Med. 1991; 36: 151.
11. Mettler L: Comparison of gestrinone, lynestrol and danazol as the endocrine treatment for genital endometriosis, in three steps therapy. Fertilitat 1987; 3: 133.
12. Robert L, Barbieri MD. Gonadotropin Releasing hormone agonist: Treatment of endometriosis. Clin Obstet Gynecol 1993; 36: 636.
13. Thomas EJ, Cooke ID. Impact of gestrinone on course of asymptomatic endometriosis, Br Med. 1987; 272-94.
14. Coutinho EH. Consideraciones acerca de la acción del danazol y la gestrinona sobre el endometrio ectópico. Coll Soc Fr Etudes Fertil 1987; 25: 93.
15. Bergqvist A, Jeppson S, Kullander S. Human uterine and endometriotic tissue transplanted into nude mice. Am J Pathol 1985; 121: 336.
16. Cornille FJ, Oosterlynck D, Lauweryns JM, Koninckx. Deeply infiltrating pelvic endometriosis: Histologic and clinical significance. Fertil Steril 1990; 53: 979.
17. Chong AP, Keene ME, Thornton NL. Comparison of three modes of treatments for infertility patients with minimal pelvic endometriosis. Fend Steril 1990; 53: 407.
18. Donecs J, Nisolle Pochet M. Endometriosis associated infertility. Evaluation of preoperative use of danazol, gestrinone and buserelyn. Int J Fertil 1990; 35: 297.
19. Fedele L, Marchini M, Baglioni A, Delli Antonio G. Evaluation of histological and ultrastructural aspects of endometrium during treatment with gestrinone in women with amenorrhea. or spotting. Acta Obstet Gynecol Scand 1990; 69: 143.
20. Fedele L, Parazzini F, Radici E, Bocciolone L, Bianchi S, Bianchi C. Burselenin acetate expectant management in the treatment of infertility associated with minimal endometriosis. A randomized clinical trial. Am J Obstet Gynecol 1992; 166: 1345.
21. Keteel LM, Murphy AA, Mortola JF, Lui JH, Ulman A, Yen SS. Endocrine responses to long term administration of antiprogesterone RU 486 in patients with endometriosis. Fertil Steril 1991; 56: 402.



22. Mahamood TA, Templeton A. The impact of treatment on the natural history of endometriosis. *Hum Reprod* 1990; 5: 965.
23. Marchini M, Fedele L, Bianchi S, Arcaini L, Brioschi D, Di Mola G. Endometrial patterns during danazol and ciproterona acetate treatment for endometriosis. Structural and ultrastructural study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Bio* 1991; 40: 137.
24. Marquez M, Jou P. Valoración histopatológica de la endometriosis. *Rev Iberoamer Fertil* 1989; 6: 97.
25. Olórtegui W. Incidencia de la endometriosis en la esterilidad femenina. *Obstet Gynecol (Perú)* 1991.
26. Ruiz Velazco V. Eficacia comparativa de gestrinona y danazol en mujeres infértiles con endometriosis. *Inst J Fertil* 1993; 38: 22.
27. Simpson CW, Taylor PJ, Collins JA. A comparison of ovulation stimulation in the treatment of endometriosis associated infertility. *Int J Gynecol Obstet* 1992; 38: 207.
28. Staltiel E, Carabedian Rufalo SM. Pharmacologic management of endometriosis. *Clin pharm* 1991; 10: 518.
29. Sharpe KL, Bertero MC, Muse KN, Vernon MW. Spontaneous and steroid recurrence of endometriosis after suppression by a gonadotropin releasing hormone antagonist in the rat. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 187.
30. Tamaya T, Wada K, Imai A, Mori H, Ban H. Rationales for frequency, and dose of administration in gestrinone therapy for pelvic endometriosis in the experimental model of rabbit uterus. *Gen Pharmacol* 1991; 22: 505.
31. Zom JR. Medical treatment of endometriosis. *Rev Prat* 1990; 40: 1097.