

11204

2
2oj.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION SALVADOR ZUBIRAN

VALORACION DEL ANALOGO DE LHRH "BUSERELIN" EN EL TRATAMIENTO DE LA ENDOMETRIOSIS

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN: BIOLOGIA DE LA REPRODUCCION HUMANA

PRESENTA:

DRA. LAURA ELENA DIAZ CUETO

México, D. F.

1992

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION
SECRETARIA DE SALUD Y PROTECCION SOCIAL
MEXICO, D.F.



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.....	I
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	II
OBJETIVOS.....	III
HIPOTESIS.....	IV
MATERIAL Y METODOS.....	V
RESULTADOS.....	VI
DISCUSION.....	VII
BIBLIOGRAFIA.....	VIII

I. INTRODUCCION

A. ANTECEDENTES.

La elucidación de la estructura y la subsecuente síntesis de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) por los grupos de trabajo de Schally y Guillemin (1-3) en el año de 1971, representó un gran avance en el conocimiento de la fisiología reproductiva, que ha permitido un mejor entendimiento de diversas enfermedades relacionadas con ésta. La GnRH, también conocida como hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) o factor liberador de hormona luteinizante (LRF), consta de 10 aminoácidos. De ésta molécula la porción más distal al amino terminal, que contiene los aminoácidos ácido piroglutámico, histidina y triptofano, constituye la parte biológicamente más activa (Fig. 1).

La síntesis y secreción de GnRH se realiza principalmente en el núcleo arcuato, localizado en la eminencia media del hipotálamo medio basal. En la eminencia media las terminales nerviosas de las neuronas peptidérgicas secretan directamente la GnRH hacia la luz de los capilares portales a través de los cuales la hormona es transportada a la adenohipófisis. La biosíntesis de GnRH al parecer se efectúa siguiendo una vía sintética clásica de síntesis de péptidos en la células neuronales. Los mecanismos que operan en el control de la secreción de GnRH no están totalmente esclarecidos, pero se sabe que varios neurotransmisores y neuromoduladores están involucrados con dicho proceso, y que también está sujeto a la

influencia de esteroides ováricos principalmente el estradiol (E2) y la progesterona (P4) (4) (Fig. 2). En 1978 Belchetz y cols (5) demostraron que la secreción de GnRH se realiza de forma intermitente (pulsátil), lo cual ha sido corroborado por estudios posteriores (6).

Los Neurotransmisores o aminas biogénicas relacionadas con la reproducción se localizan en el cerebro medio (piso del 4° ventrículo), área que se encuentra funcionalmente conectada con el Sistema Límbico. Cuando son liberadas estimulan al hipotálamo anterior, el núcleo preóptico, el núcleo ventromedial, el núcleo arcuato, el área prequiasmática y la eminencia media. Los neurotransmisores ejercen su efecto sobre la secreción de hormonas hipotálamicas por diferentes mecanismos. Uno de ellos es por conexión directa célula a célula o por comunicación multisináptica, liberándose los neurotransmisores a través de las terminales nerviosas. El otro probable mecanismo, es que los neurotransmisores sean secretados directamente a través de los vasos portales junto con las hormonas hipotálamicas, modificando la acción de éstas o ejerciendo un efecto directo sobre las células hipofisarias (7).

En cuanto a los opioides endógenos, se ha propuesto que ejercen un efecto supresivo de la secreción de la hormona luteinizante (LH), lo cual probablemente ocurre a nivel de las neuronas del núcleo arcuato productoras de GnRH (8-10). Hay estudios que sugieren que los opioides hipotálamicos inhiben en forma tónica la liberación de GnRH (11).

Las catecolaminas también juegan un papel importante en el control de la secreción de GnRH, ya que se ha encontrado una asociación entre neuronas de GnRH y neuronas dopaminérgicas tuberoinfundibulares, así como con las neuronas norepinefrínicas. Varios estudios apoyan el concepto de un sistema catecolaminérgico dual que involucra un efecto inhibitorio dopaminérgico y un efecto estimulador noradrenérgico en el control de la secreción de GnRH (12,13).

Finalmente los esteroides ováricos producen un efecto bifásico inhibitorio o estimulador, en la secreción de GnRH dependiendo de las concentraciones endógenas existentes (4).

La interacción de todos estos mecanismos en el control de la liberación de GnRH, da como resultado un patrón de secreción pulsátil, cuya frecuencia y amplitud varía de acuerdo a las fases del ciclo menstrual. Estos cambios en la frecuencia y amplitud en la secreción de la GnRH influyen sobre la producción de las gonadotropinas hipofisarias LH y FSH (hormona foliculo estimulante) a lo largo del ciclo menstrual. Así la frecuencia del patrón de LH aumenta en la fase folicular, generándose 1 a 2 pulsos por hora, y disminuye en la fase lútea, presentándose un pulso cada 4 horas (6).

El mecanismo de acción de la GnRH es a través de su unión a receptores específicos localizados a nivel membranal. Datos experimentales indican que GnRH induce sus propios receptores, los

cuales cambian en número bajo diferentes condiciones fisiológicas, reflejando cambios en la secreción hipotalámica de GnRH. El número de receptores aumenta cuando es máxima la respuesta de las gonadotropinas al estímulo de GnRH. En ausencia de función ovárica (castración), el aumento en el número de receptores es inducido por un incremento en la secreción de GnRH (14,15).

La unión de GnRH a su receptor activa una serie de mecanismos intracelulares que básicamente se resumen de la siguiente manera: Una vez que la GnRH se une a su receptor en la membrana del gonadotropo se activan varios segundos mensajeros intracelulares. Primeramente la hidrólisis de los polifosfoinositides (PPI) da como resultado la producción de inositol fosfato (IP3), el cual actúa como activador para la movilización de Ca^{++} intracelular. Por otra parte el diacilglicerol (DG), producto también de la hidrólisis de PPI activa la proteína Cinasa C (PKC) que es translocada del citosol a la membrana. El DG también sirve como un substrato para la enzima fosfolipasa A2 (PLA2), que libera ácido araquidónico (AA). Por otro lado la fosforilación de PKC también induce mecanismos que activarán a la PLA2. Es así como los metabolitos del AA puede dar productos activos los cuales controlan la liberación de gonadotropinas mediante la fusión de gránulos y exocitosis. Otra vía de activación intracelular que se produce al unirse GnRH a su receptor es la de los nucleótidos cíclicos AMPc y GMPc que actúan como segundos mensajeros, acción que es dependiente de Ca^{++} (16,17) (Fig.3).

La GnRH puede producir 2 tipos de acciones a nivel de las células hipofisiarias y de las células esteroidogénicas, una acción estimuladora y otra inhibitoria. La estimulación continua de los receptores de GnRH por una acción constante del decapeptido produce una estimulación inicial, seguida de un efecto inhibitorio tardío, que conlleva a la disminución de la síntesis y secreción de LH y FSH, fenómeno conocido como baja regulación o desensibilización (18).

La degradación de GnRH es llevada a cabo tanto en el hipotálamo como en la hipófisis por medio de enzimas peptidasas, las cuales rompen la molécula a nivel de los aminoácidos Gly⁶-Leu⁷ y en posición 9 (19).

El conocimiento de la estructura y función de GnRH ha permitido desarrollar compuestos sintéticos con mayor actividad biológica que la hormona natural, conocidos como análogos de GnRH, algunos de los cuales tienen actividad agonista y otros antagonista. Los antagonistas por su alta afinidad por los receptores establecen una competencia con GnRH, que da como resultado un efecto inhibitorio inmediato, sin estimulación inicial. Los agonistas conservan la estructura general de la hormona nativa, con sustitución de un aminoácido, que en la mayoría de los casos es el aminoácido de la posición 6. Son compuestos de 9 aminoácidos (nonapéptido), ya que la glicina de la posición 10 es reemplazada por un grupo etilamida. Dichas modificaciones a la molécula cambian ciertas de sus propiedades, aumentando la afinidad de unión a los receptores

hipofisiarios y su resistencia a la degradación proteolítica. El resultado es que la hormona produce una actividad estimuladora inicial seguida del efecto inhibitorio, y la consiguiente inhibición de la actividad gonadal (20).

Esos compuestos son de gran utilidad para el tratamiento de algunas entidades patológicas que pudieran beneficiarse con la inhibición del eje hipotálamo - hipófisis - gónada, por lo que se han desarrollado varios agonistas de la GnRH (tabla 1), entre ellos el Buserelin, que es un nonapéptido sustituido en posición 6 por (t-butil)D-serina y la glicinamida C-terminal es reemplazada por la etilamida (21,22) (Fig. 4).

Desde principios de los 80's han sido muchos los estudios realizados para valorar la farmacocinética y la farmacodinamia de los análogos de GnRH, así como su utilidad terapéutica en diferentes entidades patológicas correspondientes a la esfera reproductiva (22-24).

B. FARMACODINAMIA DE LOS ANALOGOS DE GnRH.

En general cuando un análogo agonista es administrado, la primera dosis induce una liberación máxima y prolongada de gonadotropinas, reemplazando la pulsación normal por una descarga masiva de LH y FSH (25) (Fig. 5). Las gonadotropinas, que tienen vida media de varias horas, permanecen elevadas por un período largo, durante el

cual el gonadotropo es refractario a nuevos estímulos (26), para posteriormente volver a los valores basales, 24 horas después. La refractariedad hipofisiaria puede ser explicada por la pérdida (baja regulación) de receptores de GnRH (27). La administración repetida del análogo agonista de GnRH causa una inhibición progresiva de la secreción de gonadotropinas y la administración continua del medicamento produce una rápida disminución de LH y FSH circulantes (28,29). La FSH sérica se suprime a los pocos días de tratamiento y si bien la LH sérica permanece en niveles similares al pretratamiento, hay evidencias de que es biológicamente inactiva, dando lugar a que el tratamiento crónico con agonistas de GnRH induzca un hipogonadismo secundario (Fig 5). En esta inhibición selectiva de la función reproductiva, radica el fundamento de la utilidad terapéutica del buserelin en padecimientos ginecológicos, endocrinológicos y oncológicos (30).

1.- Efectos en Función Reproductiva.

El efecto de buserelin en su interferencia con el ciclo menstrual normal ha sido estudiado por varios investigadores después de su administración intranasal (IN) o subcutánea (SC) en forma crónica y por corto tiempo durante la fase folicular y lútea.

Lemay y cols. (31) examinaron el efecto del buserelin administrado en forma aguda sobre la respuesta hipofisiaria, función del cuerpo lúteo y otros aspectos del ciclo menstrual en mujeres en etapa

reproductiva. En este estudio se observó que la respuesta de LH y FSH séricas a la administración única de diferentes dosis de buserelin por vía IN entre los días 6 a 12 después del pico ovulatorio de LH (fase lútea media) evidenció que el pico de respuesta de LH y FSH era obtenido a las 4 y 6 horas respectivamente, siendo de amplitud máxima a la dosis de 200 µg, aunque dosis más altas produjeron una estimulación más prolongada. La P_4 y el E_2 estuvieron transitoriamente elevados, retornando a sus valores basales a las 24 horas, y permaneciendo sin cambios el resto de la fase lútea. En cambio la de 500 µg o más indujo una disminución significativa de la concentración de hormonas esteroides séricas y acortamiento de fase lútea (promedio 2.5 días). En un estudio en los mismos grupos pero utilizando dos dosis IN durante un día en el día 4 a 9 después del pico de LH, se acortó la fase lútea en 6 mujeres (promedio de 13.6 a 10.9 días) y la P_4 disminuyó un 61% de su valor basal. Los niveles de gonadotropinas y testosterona estuvieron todos aumentados.

Un efecto similar fue observado cuando el buserelin fue administrado en los días 1 a 4 después del pico ovulatorio de LH (fase lútea temprana), ya que se inhibió el establecimiento de la función del cuerpo lúteo normal y se produjo luteolisis cuando la administración fue en la fase lútea media (27).

Resultados contradictorios fueron observados en los estudios realizados por Bergquist y cols. (32,33), en los cuales la administración IN de buserelin durante la fase lútea media y

temprana en mujeres en etapa reproductiva produjo una disminución en las concentraciones de P_4 y un aumento en la duración de la fase lútea. Así mismo la administración SC durante la fase lútea no tuvo efecto, indicando que la administración posovulatoria no causa luteolisis en mujeres normales.

La administración de dosis crecientes de buserelin por vía IN (50 a 1300 μg) o SC (0.3 a 30 μg) durante la fase folicular temprana en 59 mujeres normales, causó un aumento en la liberación de gonadotropinas y de E_2 que estuvo relacionado con la dosis. La máxima amplitud de estimulación de FSH ocurrió después de 100 μg IN y 3 μg SC y para LH después de la administración de 200 μg IN y 10 μg SC. La duración del efecto se incrementó a altas dosis (34).

En varios estudios la administración diaria de buserelin a mujeres jóvenes con ciclos menstruales normales ocasionó ciclos anovulatorios pero no efectos luteolíticos. Millius y cols. (35) encontraron que la administración SC de 5 μg de buserelin diarios iniciando el día 1 a 3 del ciclo, inhibe ovulación con una disminución de la respuesta de la hipófisis inhibiendo el pico preovulatorio de gonadotropinas. Al suspender el tratamiento todas las mujeres retornaron a sus ciclos menstruales normales. Bergquist y cols. (36) valoraron el efecto de varias dosis de buserelin administradas por vía IN por un periodo de 26 a 35 días, encontrando una clara dosis-respuesta al buserelin a dosis de 87 a 174 μg , las 8 mujeres estudiadas mostraron signos de crecimiento folicular y datos de un deficiente cuerpo lúteo; a dosis de 348 μg ,

3 de 5 mujeres tuvieron ciclos menstruales anovulatorios y otras dos tuvieron bajas concentraciones de P_4 , a dosis de 400 a 600 μg , 24 de 26 mujeres presentaron anovulación y ninguna presentó sangrado uterino disfuncional. Todas las mujeres retornaron a la ovulación 4 semanas después de haber suspendido el tratamiento con buserelin.

En otros estudios se han encontrado patrones hormonales similares consistentes en un incremento de LH, seguido por una disminución en la secreción de ambas gonadotropinas, reducidos niveles de esteroides sexuales, un estado de anovulación y un rápido retorno a la ovulación después de suspender la administración del acetato de buserelin (27,37-39).

2.- Efectos en Función Endometrial.

Se han realizado varios estudios para valorar el efecto del buserelin sobre el endometrio; uno de ellos realizado por Lundkuist y Bergquist (40), en donde a 7 mujeres sanas se les administró buserelin por vía IN a dosis de 200 a 400 μg diarios por 2 a 17 meses. A dichas mujeres se les realizó biopsia de endometrio encontrando histológicamente un endometrio atrófico o pobremente proliferativo, sin datos de hiperplasia. En contraste con estos resultados Schmidt-Gollwitzer (41) mostró evidencias de un endometrio proliferativo moderado a severo en cerca de un 45% de 92 biopsias de 56 mujeres tratadas similarmente con buserelin por 6 meses, pero hay que tomar en cuenta que en este estudio

pacientes mostraron concentraciones de E₂ más altos y el tiempo promedio de la toma de la biopsia de endometrio fué más corto en comparación con el estudio previamente mencionado.

3.- Desarrollo de Anticuerpos.

Dado que buserelin es administrado en algunas entidades patológicas por periodos muy largos, existe la posibilidad del desarrollo de anticuerpos contra este medicamento. Sin embargo, Fraser (42) no detectó anticuerpos en suero de diferentes animales tales como monos, conejos, perros y ratas ni en sueros de humanos que recibieron buserelin por largos periodos. Por lo tanto, la posibilidad de desarrollo de anticuerpos durante la terapia con buserelin es muy baja y sin consecuencias clínicas.

4.- Estudios de Toxicología.

Estudios tempranos de toxicidad (43) usando el buserelin por vía SC a dosis de 12.5 µg en ratas y perros durante 26 semanas revelaron una disminución dosis-dependiente en el peso de los testículos en ambas especies. En los perros se encontró un incremento en las células intersticiales de Leydig, mientras que en las ratas hembras se observó un aumento del cuerpo lúteo.

Otros estudios sobre toxicología (44-46) en donde se examinó el

efecto del buserelin administrado por vía SC a ratas y conejas embarazadas a dosis de 0.01 a 10000 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{día}$ mostraron que el buserelin no afecta la salud general de los animales. En las ratas la duración de la gestación se incrementó a diferencia de los conejos en donde la duración de la gestación se redujo. No se observaron anormalidades en la descendencia de ambos animales.

C. FARMACOCINETICA DEL BUSERELIN.

Las propiedades farmacocinéticas del acetato de buserelin administrado por vía IN o SC ha sido estudiada en mujeres voluntarias sanas y en pacientes con pubertad precoz. En mujeres con endometriosis se ha estudiado además la vía intravenosa (IV). En el hombre con CA de próstata se han valorado los implantes subcutáneos y en mujeres con leiomiomas uterinos la infusión SC.

1.- Absorción, concentración en plasma y eliminación

En un estudio realizado por Kiesel y cols. (47) en 1989 en mujeres voluntarias sanas a quienes se les administraron dosis simples de buserelin de 150, 300 y 400 μg por vía IN, se encontró que la concentración plasmática máxima obtenida fué de 0.066, 0.117 y 0.11 $\mu\text{g}/\text{L}$, respectivamente. Estas últimas son similares a las obtenidas con la administración SC de 5 μg (0.12 $\mu\text{g}/\text{L}$). A los 20 minutos después de la administración de 500 μg de buserelin por vía IV la

concentración máxima plasmática fué de 101 $\mu\text{g/L}$; ésto se observó en 6 mujeres con endometriosis. En pacientes con endometriosis que recibieron aplicaciones repetidas de buserelin a la dosis de 1000 μg SC por 14 días o 300 μg IN por 21 días, presentaron las concentraciones plasmáticas máximas de 4.7 y 1.39 $\mu\text{g/L}$ respectivamente, esta última valorada después de la tercera dosis (Tabla 2). Durante la administración repetida de 1000 μg de buserelin por vía SC el rango de excreción fué de 332 a 449 $\mu\text{g}/24$ horas, mientras que fué de 2.52 a 3.68 $\mu\text{g}/24$ horas durante la administración de buserelin IN cada 8 horas (Tabla 2). El promedio en cuanto al porcentaje de la dosis recolectada en orina fué de 16.7% después de administración IV, de 12.6% después de la administración SC (5 μg) y de 0.17% después de administración IN de 300 a 450 μg en mujeres sanas (48) (Tabla 2).

El porcentaje de recuperación del Buserelin en orina, a las 3 horas después de la aplicación del mismo, fue muy variado y dependió de la vía de administración del medicamento. El 30 % se recuperó en 11 pacientes con pubertad precóz que fueron tratadas con 30 $\mu\text{g}/$ día por vía SC y un 0.73 % en 10 pacientes con esta misma patología pero tratadas con 200 μg cada 8 hrs. por vía IN. A pesar de que ambas vías tienen idéntica vía de eliminación y vida media, ésto particularmente demuestra una variable absorción del buserelin por vía IN (49). La vida media de eliminación del buserelin fué cerca de 75 minutos después de la administración de altas dosis IV y de 80 minutos después de la administración SC de 1000 μg cada 12 horas por 7 días (47) (Tabla 2). En niñas con pubertad precóz la vida

media del buserelin administrado por vía IN fué de 72 minutos (49). La eliminación en cuanto a los implantes SC de buserelin se ha estudiado en pacientes con CA de próstata, observando que la eliminación es en tres fases: una fase temprana rápida, una segunda fase de meseta y una tercera fase de eliminación lenta, correspondiendo ésto a la degradación del material del implante.

En el estudio de las pacientes con pubertad precóz en donde se utilizó el buserelin a dosis de 30 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ diarios por vía SC en 11 pacientes y a dosis de 200 μg por vía IN tres veces al día a 10 pacientes, la concentración media plasmática máxima de buserelin fué de 54.2 y 0.65 μg por litro respectivamente, siendo ésto posterior a los 30 minutos de la administración. La biodisponibilidad después de la administración IN en las 10 pacientes fué estimada en 6% (48).

Un estudio realizado por Sandow y cols. en 1987 en Europa encontró que la absorción de la vía IN fué de 3.3% (50).

Las propiedades farmacocinéticas de los implantes SC de buserelin de 3.3 y 6.6 mg en polímeros biodegradables fué estudiada en 14 pacientes con CA de próstata, en quienes el implante se colocó en la pared anterior de abdomen encontrando grandes concentraciones séricas con la dosis alta a comparación con la dosis baja (9.36 vs 4.39 $\mu\text{g}/\text{L}$) los valores fueron similares 29 días después de la administración de la dosis baja (0.38 $\mu\text{g}/\text{L}$) y 57 días después de la colocación del implante con dosis altas (0.43 $\mu\text{g}/\text{L}$) (51).

Cuando el analogo de LHRH es administrado por via oral, tiene un alto grado de inactivación y esto es por las enzimas gastrointestinales, por lo tanto, el compuesto activo en la circulación es extremadamente bajo, debido a esto esta ruta de administración no es utilizable (52).

Estudios realizados en mujeres con endometriosis, en donde el buserelin fué administrado en dosis de 500 µg por vía IV mostraron que en los primeros 10 minutos después de la aplicación de buserelin éste se mantenía intacto en suero y era el mayor componente (90%) y después de 2 horas correspondía al 74% y a las 6 horas al 52%. El mayor metabolito sérico fué el buserelin inactivo (pentapéptido). La excreción urinaria de buserelin activo permaneció constante durante un periodo de 24 horas después del tratamiento, en las primeras horas el buserelin y el metabolito del buserelin se encontraron en un 66 y un 28% respectivamente (47).

La vida media de eliminación de buserelin administrado por vía IV fué de 75 minutos y de 80 minutos después de la administración SC de 1000 µg cada 12 horas por 7 días en pacientes con endometriosis (47). En niños con pubertad precóz central tratados con buserelin por vía IN la vida media de eliminación fué de 72 minutos (49).

D. USO TERAPEUTICO DEL BUSERELIN.

En la inhibición de la esteroidogénesis ovárica radica la utilidad

Cuando el análogo de LHRH es administrado por vía oral, tiene un alto grado de inactivación y ésto es por las enzimas gastrointestinales, por lo tanto, el compuesto activo en la circulación es extremadamente bajo, debido a ésto ésta ruta de administración no es utilizable (52).

Estudios realizados en mujeres con endometriosis, en donde el buserelin fué administrado en dosis de 500 µg por vía IV mostraron que en los primeros 10 minutos después de la aplicación de buserelin éste se mantenía intacto en suero y era el mayor componente (90%) y después de 2 horas correspondía al 74% y a las 6 horas al 52%. El mayor metabolito sérico fué el buserelin inactivo (pentapéptido). La excreción urinaria de buserelin activo permaneció constante durante un período de 24 horas después del tratamiento, en las primeras horas el buserelin y el metabolito del buserelin se encontraron en un 66 y un 28% respectivamente (47).

La vida media de eliminación de buserelin administrado por vía IV fué de 75 minutos y de 33 minutos después de la administración SC de 1000 µg cada 12 horas por 7 días en pacientes con endometriosis (47). En niños con pubertad precóz central tratados con buserelin por vía IN la vida media de eliminación fué de 72 minutos (49).

D. USO TERAPEUTICO DEL BUSERELIN.

En la inhibición de la esteroidogénesis ovárica radica la utilidad

de los agonistas de GnRH para el tratamiento de una gran variedad de padecimientos que dependen de los cambios cíclicos de las hormonas ováricas o de niveles inapropiados de las mismas. Dentro de tales entidades se pueden mencionar: endometriosis, síndrome de ovarios poliquísticos, leiomiomas uterinos, sangrados uterinos disfuncionales, hirsutismo, pubertad precóz, Ca de mama y Ca prostático. Por otra parte, las mismas características farmacológicas han dado lugar a que seán utilizados como anticonceptivo posparto y también en fertilización in vitro (22).

Como puede verse son muchos los usos terapéuticos de los análogos de GnRH, pero aquí nos concentraremos a hablar de su aplicación en el tratamiento de la endometriosis.

Los primeros estudios realizados en pacientes con endometriosis, valorando el análogo de GnRH "buserelin" (53-55), reportaron disminución de los síntomas (dolor pélvico, dispareunia y dismenorrea) y reducción de los implantes endometriósicos después de la administración de buserelin por via IN durante 1 a 6 meses. En ellos también se documentó la disminución de las concentraciones séricas de las gonadotropinas (LH y FSH) a niveles de fase folicular y de la P₄ a niveles anovulatorios y del E₂ en forma importante, después de 2 a 8 semanas de tratamiento.

Basándose en la clasificación de la endometriosis de la American Fertility Society (AFS) Lemay y cols. (56) notaron una reducción del 75% en el puntaje de los implantes y un 50% en el puntaje

total. Completa resolución de endometriomas de 1.5 a 3 cm de diámetro se observó en 30% de 52 pacientes tratadas por Franssen y cols. (57) notando mejoría de la dismenorrea y dispareunia postratamiento en un 59 y 88% de pacientes respectivamente.

En un estudio de Lemay (27) se observó que al finalizar el tratamiento la mayoría de las pacientes retornaron a menstruaciones regulares, siendo los primeros ciclos fueron ovulatorios en dos tercios de las pacientes y un gran porcentaje de pacientes (54%) lograron el embarazo en un periodo de 6 meses, ya que la castración fisiológica inducida por el buserelin es fácilmente reversible al suspender el mismo. Reactivación de la enfermedad ha sido observada en algunas pacientes y ésto ha sido estudiado por varios investigadores, particularmente en pacientes con endometriosis severa (27,57,58-61).

Ciertos estudios comparativos realizados entre buserelin y danazol han mostrado datos interesantes (62,63). En éstos estudios se compara buserelin 900 a 1200 µg por día por vía IN o 200 µg por día por vía SC con danazol 400 a 800 mg diarios por vía oral. Con ambas drogas se demostró una mejoría de la sintomatología y una disminución en cuanto al grado de endometriosis de acuerdo a la clasificación de la AFS. Los efectos adversos con el uso del buserelin causados por la deprivación estrogénica fueron mejor tolerados que los efectos anabólicos y androgénicos debidos al uso de danazol. Por otra parte los niveles de estradiol séricos tendieron a ser más bajos con el uso de buserelin que con el

danazol.

Otro estudio comparativo realizado en 1987 (64) donde se utilizó un pequeño número de pacientes mostró que la reducción en el puntaje basándose en la clasificación de la AFS fué mayor con el uso de buserelin a dosis de 900 µg por día por vía IN que con danazol 600 mg/día por vía oral.

Un pequeño estudio (28), utilizando una minibomba de infusión continua de buserelin en forma subcutánea ha demostrado mayor eficacia ya que existe una liberación constante del agonista de la GnRH.

En los estudios anteriormente mencionados (62,63) también se valoró el retorno a la menstruación, encontrando un promedio de 25 a 35 días después de haber concluido el tratamiento con danazol y de 46 a 53 días después de haber suspendido el tratamiento con buserelin. En cuanto al porcentaje de embarazos logrados durante los 6 meses de seguimiento postratamiento no hubo diferencias significativas entre buserelin y danazol.

Otro aspecto que se ha valorado en estos estudios comparativos entre buserelin y danazol es el efecto de ambas drogas sobre lípidos, observando que causan efectos opuestos, ya que danazol tiende a aumentar LDL-colesterol y a disminuir HDL-colesterol y el buserelin no causa cambios significativos en LDL pero si incrementa significativamente HDL-colesterol (62,63).

En cuanto a otro tipo de efectos adversos un análisis (64) en 433 pacientes con endometriosis tratadas con busirelin intranasal 900 a 1200 μg diarios, evidenció que los más frecuentes fueron los atribuibles a la deprivación estrogénica, como: bochornos en un 78%, sequedad vaginal en un 19%, disminución de la libido en un 12%. Cuando se compararon los efectos secundarios al utilizar ésta misma dosis de busirelin y danazol a dosis de 400 a 800 mg diarios, los efectos adversos por hipoestrogenismo fueron mucho menores con el uso de danazol; no así los efectos androgénicos.

Por otra parte, en varios estudios (65-67) se ha valorado el efecto en el contenido de hueso mineral de mujeres con endometriosis tratadas con busirelin IN 900 a 1200 $\mu\text{g}/\text{día}/6$ meses. En estos estudios se ha observado disminución en la densidad mineral del hueso a expensas del hueso trabecular ya que el hueso cortical no es afectado. Existen otros estudios, como el de Tummon (68) que informan que no hay disminución en la densidad ósea.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La endometriosis es un padecimiento que determina no sólo algunas formas de infertilidad, sino problemas crónicos que comprometen la salud de la mujer. Su prevalencia ha ido aumentando año con año, alcanzando mayores proporciones en grupos con síntomas sugestivos de ella, pero existiendo también en población general. En la última década varios estudios epidemiológicos (69) han permitido calcular las siguientes prevalencias:

Mujeres con Infertilidad	4.5	a	33.3%
Mujeres con dolor pélvico	4.5	a	21.2%
Mujeres con masas pélvicas	0	a	7.1%
En la población general	10%		

Lo anteriormente mencionado aunado al hecho de que los recursos terapéuticos existentes poseen limitaciones para el control adecuado de la enfermedad y de que la mayoría de ellos producen efectos secundarios tales como androgenización de grado variable (danazol) o demora en el retorno a la fertilidad (medroxiprogesterona), justifica la realización de investigaciones orientadas a la búsqueda y evaluación de nuevas estrategias terapéuticas que en un futuro permitan delinear un marco terapéutico más amplio encaminado a lograr no sólo el control temporal de la enfermedad sino su resolución y la restitución de la

fertilidad en aquellas pacientes que lo deseen.

En vista de que la literatura sugiere que los análogos de LH-RH constituyen una nueva alternativa al tratamiento de la endometriosis, consideramos necesario llevar a cabo una valoración de su efecto en la mujer mexicana, con miras a su posible introducción al país.

III. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL.

- Valorar la efectividad y aceptabilidad del análogo de LHRH Buserelin en pacientes con endometriosis leve moderada o severa.

OBJETIVOS ESPECIFICOS.

- 1.- Estudiar la farmacodinamia del Buserelin, en relación a su efecto en la función del eje hipotálamo - hipófisis - ovario, determinando las concentraciones séricas de LH, FSH, E₂ y P₄ cada mes durante los 6 meses de tratamiento.
- 2.- Determinar su efecto a nivel del tejido endometrial al finalizar el tratamiento, de acuerdo con el grado de atrofia.
- 3.- Valorar la mejoría en cuanto a la disminución de la intensidad de los síntomas característicos de la endometriosis a lo largo de los 6 meses de tratamiento y después de haberse concluido.
- 4.- Una vez finalizado el tratamiento, conocer el tiempo promedio de retorno a la ovulación, así como el número de embarazos logrados.
- 5.- Conocer los efectos secundarios del Buserelin, así como la magnitud de los mismos.

IV. HIPOTESIS

El Buserelin, análogo de LH-RH al administrarse en forma continua produce una desensibilización hipofisiaria y por ende un estado de hipoestrogenismo hipogonadotrópico. Este efecto farmacológico beneficiará en grado variable a las pacientes con endometriosis leve, moderada o severa al inhibir la progresión de los implantes endometriósicos. Con ello disminuirán los síntomas propios de la enfermedad y se restituirá la fertilidad, permitiendo el embarazo en aquellas pacientes que así lo deseen.

V. MATERIAL Y METODOS

A. ASPECTOS CLINICOS.

El protocolo de estudio fue evaluado y aprobado por el Comité de Investigación Biomédica en Humanos. El estudio se llevó a cabo con pacientes que asistían a la Consulta de Endocrinología Reproductiva e Infertilidad del Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán, quienes voluntariamente aceptaron participar en él, dando su consentimiento voluntario por escrito.

Los criterios de inclusión fueron:

- 1.- Edad comprendida entre los 18 y los 40 años.
- 2.- Con o sin deseos de fertilidad.
- 3.- Con diagnóstico de endometriosis leve, moderada o severa establecido por laparoscopia o laparotomía dentro de los 6 meses previos y documentado por estudio histopatológico.
- 4.- Que no hubieran recibido tratamiento hormonal previo o en caso de haberlo recibido debía haber transcurrido un periodo mínimo de tres meses desde la fecha de suspensión y existir confirmación (por laparoscopia) de persistencia de la endometriosis antes de iniciar el tratamiento con Buserelin.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- 1.- Embarazo.

- 2.- Presencia de trastornos endócrinos severos, (excepto diabetes), o enfermedades sistémicas que pudieran interferir con la evaluación de su respuesta al tratamiento.
- 3.- Historia de hipersensibilidad a las hormonas hipotalámicas.
- 4.- Administración crónica de otros medicamentos que pudieran interferir con la evaluación de su respuesta al tratamiento (ejemplo esteroides)
- 5.- Pacientes no cooperadoras (alcohólicas o drogadictas).
- 6.- Pacientes que hubieran recibido alguna droga de investigación dentro de los 3 meses previos al estudio.
- 7.- Pacientes con endometriosis leve, que en opinión del investigador pudieran ser tratadas sin necesidad de control laparoscópico.
- 8.- Pacientes con enfermedades letales, rápidamente progresivas.
- 9.- Pacientes con otras alteraciones que pudieran afectar la interpretación de los resultados del estudio.

Los criterios de eliminación fueron:

- 1.- Falta de cooperación por parte de la paciente.
- 2.- Deseo voluntario de suspender el tratamiento.
- 3.- La presentación de alguna reacción alérgica al medicamento.
- 4.- Efectos secundarios u otras razones médicas que en opinión del investigador constituyeran una indicación para suspender el tratamiento.
- 5.- Embarazo.

A aquellas mujeres que resultaron elegibles, se les efectuó una Historia Clínica completa, incluyendo exploración ginecológica y papanicolaou, y se les tomaron las muestras sanguíneas para la cuantificación basal de E_2 , LH y FSH durante los tres primeros días de iniciado un ciclo, y de P_4 en la respectiva fase lútea, así como para exámenes generales: citología hemática y pruebas de función hepática.

Entre los días 1 y 3 del ciclo siguiente se inició la administración de Buserelin (Hoechst 766, solución nasal con aplicador de 0.15 mg de acetato de buserelina por aplicación), a la dosis de 300 ug c/8 hrs (900 ug/día), durante 6 meses.

1.- Seguimiento clínico.

Durante el periodo de tratamiento se les efectuó una valoración clínica completa a las 2 semanas y posteriormente cada mes después de haberse iniciado el tratamiento. En todas las ocasiones se efectuó un interrogatorio dirigido haciendo énfasis sobre la presencia de la siguiente sintomatología: defecación dolorosa, sangrado intestinal, hematuria, dispareunia, dismenorrea y dolor pélvico. Estos tres últimos síntomas se clasificaron de acuerdo a su severidad de la siguiente manera:

Dispareunia.

Leve - Molestias tolerables durante el coito.

Moderado = Dolor durante el coito, al grado de causar interrupción.
Severa = Evitar el coito, por la presencia de dolor.

Dismenorrea.

Leve = Dolor durante la menstruación, con pérdida en la eficiencia del trabajo solo algunas veces.

Moderada = Dolor durante la menstruación, requiere de reposo en cama, con pérdida en la eficiencia del trabajo.

Severa = Dolor incapacitante durante la menstruación, requiere de reposo en cama uno o más días, mayor pérdida en la eficiencia del trabajo.

Dolor Pélvico.

Leve = Molestias pélvicas ocasionales.

Moderado = Molestias pélvicas tolerables, en algunas fases del ciclo menstrual.

Severo = Dolor persistente durante todo el ciclo menstrual, requiere de analgésicos potentes.

En cuanto a efectos indeseables secundarios al uso del medicamento se interrogaba sobre: resequedad vaginal, disminución de la libido, aumento de peso y bochornos, así como algún otro que nos refiriera la paciente.

Una vez terminado el interrogatorio se realizó una exploración física completa, interesando principalmente la exploración

ginecológica. Todos los datos se registraron en formularios especialmente diseñados para el estudio.

2.- Valoración hormonal.

A las 2 y 4 semanas de haberse iniciado el tratamiento y posteriormente cada mes, se citó a las pacientes en la Clínica de Infertilidad del Departamento de Biología de la Reproducción del INNSZ, a las 8:00 AM, en ayuno con el objeto de obtener muestras sanguíneas para la cuantificación de las concentraciones séricas de LH, FSH, E₂ y P₄. En cada ocasión se les tomaron 20 ml de sangre total, la cual se centrifugó a temperatura ambiente durante 30 minutos a una velocidad de 3,000 Rpm, con objeto de separar el suero del coágulo. El suero se dividió en varias alícuotas que se mantuvieron congeladas a temperatura de -20^o C hasta el día de su análisis en el laboratorio.

3.- Valoración del efecto a nivel endometrial.

Un poco antes de completar los 6 meses de tratamiento con el análogo, cada una de las pacientes fue sometida a biopsia de la cara anterior del endometrio, citandolas para esto en la Clínica de Infertilidad del Departamento de Biología de la Reproducción del INNSZ. La biopsia se tomó con cánula de Novak, previa visualización del cérvix con espéculo vaginal, asepsia y antisepsia, e hysterometría. La muestra obtenida fué conservada en alcohol y éter al 100 % hasta su procesamiento por el Departamento de Patología.

Los campos representativos de cada espécimen fueron fotografiados e incluidos en el expediente de investigación, como parte de la documentación del estudio.

4.- Valoración del efecto a nivel de órganos pélvicos.

Una vez suspendido el tratamiento y con previa valoración anestésica, se procedió a realizar en cada una de las pacientes una laparoscopia diagnóstica postratamiento, con el fin de evaluar el efecto terapéutico logrado con el Buserelin después de 6 meses de administración. Se citó a cada una de las pacientes a las 7:00 AM del día indicado, en la Unidad Farmacoquirúrgica del INNSZ, de donde las pacientes fueron trasladadas al área de quirófanos. La laparoscopia se realizó bajo anestesia general por la técnica habitual, utilizando un laparoscopio operatorio marca KLI de 12 mm de diámetro con canal operatorio de 7 mm. Se obtuvieron fotografías con objeto de comparar el estado postratamiento con el inicial.

5.- Vigilancia postratamiento.

Al término del tratamiento se continuó con vigilancia clínica durante un periodo de 6 meses para detectar recuperación de la función ovárica, embarazos y su evolución, así como recidivas sintomáticas.

B. CUANTIFICACIONES HORMONALES.

El Radioinmunoanálisis (RIA) (70) fue el método utilizado para la cuantificación de hormonas proteicas (LH y FSH) y esteroides (E_2 y P_4). El principio fundamental de esta metodología radica en que una muestra biológica que contiene una cantidad conocida o desconocida de hormona no radiactiva (antígeno no marcado) se incuba con una cantidad fija conocida de hormona radiactiva (antígeno marcado) y con una cantidad constante de anticuerpo específico que contiene una población de anticuerpos polivalentes. La hormona no radiactiva (estándar o muestra biológica) compite con la hormona radiactiva por un número limitado de sitios de unión del anticuerpo. De manera que entre mayor sea la cantidad de hormona presente en el estándar o muestra biológica menor será la cantidad de hormona radiactiva que se unirá al anticuerpo. El marcaje radiactivo de los antígenos se realiza con ^{125}I o con ^3H .

La hormona unida al anticuerpo se separa de la hormona no unida o libre empleando 2 procedimientos. La adsorción de carbón activado recubierto con dextrán se utiliza en las hormonas esteroideas, mientras que para las hormonas proteicas se utiliza la precipitación de un segundo anticuerpo. Posteriormente se cuantifica el contenido de la reactividad en las muestras, calculando así el porcentaje de unión, construyendo las curvas dosis-respuesta y en base a las cuales se puede estimar la concentración de la hormona en las muestras problema.

1.- RIA de LH y FSH.

Para la realización de los RIAs de hormonas proteicas (LH y FSH) se siguió la metodología descrita por Sufi y Colaboradores (71) la cual se encuentra resumida en la figura 6. Todos los reactivos fueron proporcionados por la Organización Mundial de la Salud (OMS), Ginebra, Suiza. Se emplearon estándares de referencia internacional de la OMS, código 68/40 para LH y 78/549 para FSH, cuyas concentraciones van de 3.15 a 50 mUI/mL para LH y de 2.5 a 40 mUI/mL para FSH. El primer anticuerpo en ambos casos fue una gamma globulina antihumana desarrollada en conejo utilizada a una dilución final de 1:1,750,000 para LH y de 1:2,800,000 para FSH. Las hormonas LH-I¹²⁵ y FSH-I¹²⁵ fueron yodadas por la OMS (Paul Scherrer Institute, Suiza) y se emplearon según sus propias indicaciones; la actividad específica para ambas gonadotropinas fue de 80 - 100 $\mu\text{Ci}/\mu\text{g}$ de proteína. Como segundo anticuerpo se utilizó suero de burro antigama globulina de conejo a una dilución de trabajo de 1:30. Todas las muestras fueron analizadas por duplicado. La sensibilidad para ambos RIAs fue de 0.9mUI/mL. El coeficiente de variación intra-análisis fue de 8.3% para LH y de 6.6% para FSH. El coeficiente de variación inter-análisis fue de 11% para LH y de 8.3% para FSH.

2.- RIA de E₂

Para la realización de los RIAs de esteroides (P₄ y E₂) se siguió la

metodología resumida en la figura No. 7. Previa extracción de las muestras con éter, fueron analizadas por duplicado. El estándar y el antisuero utilizados para la realización del RIA de E_2 fueron proporcionados la OMS. Las concentraciones de la curva estándar fueron desde 6.4 pg a 204.8 pg/0.5 ml. El anticuero específico policlonal desarrollado en conejo se utilizó a una dilución final de 1:210,000. La sensibilidad del RIA fue de 1.69 pg/tubo. El coeficiente de variación intra-análisis fue de 3.35% y el inter-análisis de 7.88%.

3.- RIA de P_4

De la OMS, se obtuvieron el estándar y el antisuero para la realización del RIA de P_4 . La curva estándar abarcó desde 12.3 pg a 392.8 pg/0.5ml. El antisuero específico desarrollado en ratón se utilizó a una dilución final de 1:210,000. La sensibilidad del RIA fue de 4.5 pg/tubo. El coeficiente de variación intra-análisis fue de 4.05% y el inter-análisis de 6.71%.

C. ANALISIS ESTADISTICO.

Para valorar las diferencias en cuanto a las concentraciones séricas de LH, FSH y E_2 durante los 6 meses de tratamiento se utilizó un ANOVA de muestras repetidas con un nivel alfa de significancia de 0.05.

VI. RESULTADOS

El grupo de estudio lo constituyeron 15 pacientes en edad reproductiva cuyas características clínicas se describen en la tabla No. 3. Como en ella se muestra la edad de las pacientes osciló entre 19 y 34 años ($x \pm de = 28 \pm 4$). El Índice Corporal fue adecuado en 13 de las pacientes rebasando el índice corporal aceptable (de 25) sólo 2 pacientes.

La edad de la menarca fue normal en todas las pacientes, oscilando entre 9 y 14 años siendo en promedio de 12 ± 2 años. Catorce de las pacientes presentaban ciclos menstruales regulares y sólo la paciente No. 8 tenía el antecedente de ciclos menstruales irregulares con hiperpolimenorrea.

De las 15 mujeres estudiadas sólo 4 tenían fertilidad probada y una de ellas (la paciente No.3) tenía antecedente de abortos de repetición.

A su ingreso para estudio a la Clínica de Infertilidad del Departamento de Biología de la Reproducción las pacientes presentaban los siguientes diagnósticos: infertilidad secundaria sólo 2 pacientes (1 y 9), infertilidad primaria 7 pacientes (2, 6, 7, 10, 13, 14 y 15) de las cuales 6 ya contaban con el diagnóstico probable de endometriosis. Las pacientes 4, 5, 11 y 12 ingresaron por presentar dismenorrea severa. De ellas, la paciente 4 tenía diagnóstico previo de endometriosis pulmonar. De las 2 pacientes

restantes, la No. 3 ingresó para estudio de abortos de repetición y la paciente No. 8 para estudio de alteraciones menstruales (tabla No. 4).

En todas las pacientes la endometriosis fue de localización pélvica, pero en la pacientes No. 1 y 4 se corroboró el diagnóstico de endometriosis extrapélvica en colon y pulmón respectivamente (tabla No. 4).

En 6 pacientes la endometriosis se clasificó como severa, en 5 pacientes como moderada y en 4 pacientes como leve, (tabla No. 4) basandonos para esto en la clasificación de la American Fertility Society de 1979 (AFS, 1979) (72). El diagnóstico fue corroborado por estudio histopatológico.

De las 15 pacientes estudiadas, 12 completaron el tratamiento y 3 fueron dadas de baja del estudio por diferentes razones médicas: la paciente No. 3 por presentar un embarazo molar al quinto mes de tratamiento, la paciente No. 8 por presentar hiperpolimenorrea en el segundo mes de tratamiento y la paciente No. 13 por presentar un quiste de ovario en el primer mes de tratamiento.

La evaluación de los principales síntomas del padecimiento (dismenorrea, dispareunia y dolor pélvico) fue subjetiva, clasificándose de acuerdo con las categorías ya referidas. En las gráficas No. 1, 2 y 3 se muestra la frecuencia de dichos síntomas de acuerdo a su intensidad a lo largo del tratamiento y en los

primeros 6 meses postratamiento. En ellas puede observarse que hubo una franca mejoría en la mayoría de las pacientes. Esta evaluación se condideró no aplicable en pacientes con amenorrea atribuible al tratamiento o a embarazo y en pacientes sin vida sexual activa.

La gráfica No. 4 muestra las concentraciones séricas de las gonadotropinas ($x \pm de$) observadas a lo largo de los 6 meses de tratamiento. Tanto la LH como la FSH se mantuvieron dentro de los valores de referencia para una fase folicular adecuada (LH = 3 - 12 mUI/ml ; FSH = 0.5 - 5 mUI/ml) y no mostraron cambios significativos en relación con los valores pretratamiento, ni entre diversas comparaciones ($p > 0.05$).

Las concentraciones circulantes de E_2 detectadas fueron muy variables en cada paciente y entre ellas, como se muestra en la Tabla 5. En algunas de las mujeres (pacientes 1, 5, 6, 12, 14 y 15) se observó persistencia de valores bajos, aunque detectables de E_2 y en otras (pacientes 3, 4, 7 y 10) se documentaron concentraciones elevadas de dicha hormona por lo menos en algunas de las determinaciones, dando lugar a promedios altos de las concentraciones séricas de E_2 y con amplias dispersiones. No se encontraron diferencias significativas al compararse las concentraciones de E_2 entre los diferentes meses de tratamiento.

En la gráfica No. 5 se muestra cómo la mayoría de las pacientes (64%) presentaron amenorrea desde el segundo mes de tratamiento, en el 28% de las pacientes se presentó un sangrado irregular escaso o

manchado y solo una paciente (7%) presentó hiperpolimenorrea.

En las biopsias de endometrio realizadas a 13 de las pacientes no se observó un patrón uniforme, pero hubo un predominio del endometrio de tipo irregular y atrófico (tabla No. 6).

En la tabla No. 7 se enumeran las principales molestias referidas por las pacientes durante el tratamiento, pudiéndose observar que las molestias más frecuentemente referidas fueron: cefálea, bochornos y astenia, siguiendole de acuerdo a la frecuencia de presentación; sequedad vaginal, disminución de la libido, labilidad emocional, náuseas e hipertensión.

La información relativa al grado de endometriosis existente en cada una de las pacientes, pero ahora comparada con los datos encontrados al finalizar el tratamiento se resumen en la tabla No. 8. En ella se puede observar que en 6 pacientes la laparoscopia de control mostró desaparición de los implantes endometriósicos, en 2 pacientes hubo sólo disminución de ellos y en 3 pacientes con endometriosis severa no se observaron cambios. En 4 pacientes no se efectuó estudio de control, una de ellas no lo aceptó (paciente No. 4) y en las 3 restantes fueron las pacientes dadas de baja del estudio por las razones médicas.

El tiempo transcurrido entre la terminación del tratamiento y la primera menstruación normal fué muy variado (gráfica No. 6). El periodo más corto observado fué de 10 días (paciente No. 1) y el

período más largo fué de 67 días (paciente No. 14) siendo el promedio de 37 días.

Los resultados relativos al problema de infertilidad se resumen en la tabla No. 9. De las 12 pacientes que completaron el tratamiento 9 deseaban embarzarse, habiéndolo logrado 7 de ellas. Las pacientes 2, 5, 6, 9, 10 y 15 lograron un embarazo normal con productos normales, ya que la paciente No. 1 se embarazó pero presentó aborto del primer trimestre. En la misma tabla se señala la evolución de los síntomas después de haber suspendido el tratamiento, observándose que la paciente No. 7 persistió con el mismo grado de sintomatología. En el caso de la paciente No. 11 hubo mejoría inicial con recidiva posterior y en el resto de las pacientes la sintomatología permaneció ausente.

VII. DISCUSION

Los resultados obtenidos de este trabajo demostraron que el Buserelin es una buena alternativa terapéutica para el tratamiento de la endometriosis, ya que logró un efecto farmacológico adecuado al producir un estado de castración farmacológica reversible en el grupo de pacientes estudiadas y el cual previamente ha sido descrito ampliamente por otros autores en otro tipo de poblaciones no mexicanas (53-56).

Por los datos de laboratorio no fue posible comprobar el estado de hipostrogenismo en el que se encontraban las pacientes, incluso se llegaron a detectar concentraciones altas de E_2 , que atribuimos estaban en relación con la hora de aplicación del medicamento, así como con la hora de la toma de la muestra sanguínea, la cual pudo haber sido previa a la aplicación del medicamento o inmediatamente después de la aplicación del mismo, ya que en la mayoría de los estudios en los cuales se ha valorado el Buserelin (53-56,62) reportan un marcado hipostrogenismo desde el primer mes de haber iniciado el tratamiento con dicho medicamento, manteniéndose este estado de hipostrogenismo a lo largo de todo el tratamiento. Por otra parte no se observó una disminución en la concentración de las gonadotropinas hipofisiarias (LH y FSH) como es también referido en los estudios anteriormente citados, pero como ha sido reportado por Chiang y cols (30), en un estudio en donde se utilizó el Buserelin intranasal se observó una relación baja de la bioactividad / inmunoreactividad de la LH, siendo ésta biológicamente inactiva. La

relación baja de la bioactividad / inmuoactividad de la LH refleja probablemente los cambios estructurales a nivel molecular que son resultado de las alteraciones en el proceso de glicosilación hormonal (75), del cual depende la bioactividad de la hormona y la vida media de la misma. Sin embargo a pesar de las concentraciones hormonales detectadas, la mayoría de las pacientes presentaron amenorrea o bien sangrado irregular escaso o manchado, datos muy similares fueron encontrados en los estudios de Lemay y cols (53-56), donde la mayoría de las pacientes con endometriosis que fueron tratadas con Buserelin presentaron amenorrea desde el primer mes de iniciado el tratamiento.

Otro dato positivo que apoyaba el estado hipoestrogénico en el cual se encontraban las pacientes, fue el resultado obtenido de la valoración de las biopsias de endometrio, que aunque no mostraron un patrón uniforme, se observaron tejidos endometriales de tipo irregular y atrófico y en otros casos la muestra fue insuficiente dada la atrofia endometrial existente. Estos hallazgos concuerdan con lo reportados por Lundkuist y Berquist (40), quienes en 7 pacientes que estudiaron bajo este mismo tratamiento, observaron en las biopsias endometriales, endometrios de tipo atrófico o poco proliferativos. Sin embargo en el estudio realizado por Schmidt-Gillwitzer (41) encontró un endometrio de tipo proliferativo moderado a severo en cerca del 45% de 92 biopsias de 56 mujeres tratadas con Buserelin y quienes cursaban con niveles altos de E_2 . En nuestro estudio solo una paciente presentó un endometrio proliferativo, pese a las concentraciones bajas que presentaba de

E₂.

La sintomatología climatérica referida por las pacientes apoyó aún más el estado de hipoprogesteronismo en el cual se encontraban, dicha sintomatología fue fácilmente reversible al suspender el tratamiento, concordando estos datos con lo referido en un estudio multicéntrico realizado previamente (64).

La efectividad del medicamento pudo valorarse por la disminución de la sintomatología propia de la endometriosis que presentaron la mayoría de las pacientes, por la desaparición de los implantes endometriósicos, observándose una mejor resolución de la enfermedad en aquellas pacientes en quienes el grado de endometriosis fue leve o moderado, y por el alto porcentaje (63.6%) de embarazos logrados, dicho porcentaje va de acuerdo con los resultados de otros estudios (62,63), en los cuales ha sido mayor del 50%.

En general la tolerancia al medicamento fue buena, ya que los efectos secundarios fueron considerados en la mayoría de las pacientes como leves, y en ningún momento fueron causa de suspensión del tratamiento, siendo fácilmente reversibles al término del mismo, similarmente a lo reportado en otros estudios (54-56).

VIII. BIBLIOGRAFIA

1. Shally AV, Arimura A, Kastin AJ, Matsuo H, et al.: Gonadotropin - releasing hormone: One polypeptide regulates secretion of luteinizing and follicle - stimulating hormones. *Science*. 173:1036, 1971.
2. Shally AV, Kastin AJ, Arimura A: Hypothalamic follicle - stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH) - regulating hormone: structure, physiology and clinical studies. *Fertil Steril*. 22:703, 1971.
3. Guillemin R, Amoss M, Blackwell R, Burgus R, et al: Polypeptides antagonists of the hypothalamic luteinizing hormone-releasing factor. *Gynecol Invest*. 2:2, 1971.
4. Yen, SSC: Neuroendocrine control of hypophyseal function. In: Yen, SSC and Jaffe RB Eds. *Reproductive Endocrinology*. 2nd. edition. W.B. Saunders, Philadelphia. 1986. p: 33.
5. Belchetz PE, Plant TM, Nakai Y, Keogh EJ, Knobil E: Hypophysial responses to continuous and intermittent delivery of hypothalamic gonadotropin - releasing hormone. *Science*. 202:631, 1978.
6. Ernst Knobil: The GnRH pulse generator. *Am J Obstet Gynecol*. 163:1721, 1990.
7. Kletschy OA, Davajan V: Reproductive neuroendocrinology. In: Mishell DR Jr and Davajan V Eds. *Reproductive endocrinology, infertility and contraception*. 1 st. edition. F. A Davis Company. USA 1979.
8. Reid RL, Hoff JD, Yen SSC, Li CH: Effects of exogenous β -endorphin on pituitary hormone secretion and its disappearance rate in normal human subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 52: 1179, 1981.
9. Stubbs WA, Jones A, Edwards CRW, Delitala G, et al.: Hormonal and metabolic responses to an enkephalin analogue in normal man. *Lancet*. 2: 1225, 1976.
10. Schultz R, Wilhelm A, Pirke KM, Gramsch C, et al.: β -endorphin and dynorphin control serum luteinizing hormone level in immature female rats. *Nature*. 294: 757, 1981.
11. Rasmussen DD, Liu JH, Wolf PL, Yen SSC: Endogenous opioid regulation of gonadotropin-releasing hormone release from the human fetal hypothalamus in vitro. *J Clin Endocrinol Metab*. 57: 881, 1983.

12. Barraclough CHA, Wise Phyllis M: The role of catecholamines in the regulation of pituitary luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone secretion. *Endocrin Rev.* 3: 91, 1982.
13. Martin WH, Rogol AD, Kaiser DL, Thorner MO: Dopaminergic mechanisms and luteinizing hormone (LH) secretion. II. Differential effects of dopamine and bromocriptine on LH release in normal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 52: 650, 1981.
14. Clayton RN, Catt KJ: Gonadotropin-releasing hormone receptors: characterization, physiological regulation, and relationship to reproductive function. *Endocrin Rev.* 2: 186, 1981.
15. Pieper DR, Gala RR, Regiani SR, Marshall JC: Dependence of pituitary gonadotropin-releasing hormone (GnRH) receptors on GnRH secretion from the hypothalamus. *Endocrinology.* 110: 149, 1982.
16. Hazum E and Conn M: Molecular mechanism of gonadotropin releasing hormone (GnRH) action. I. The GnRH receptor. *Endocrin Rev.* 9:379, 1988.
17. Huckle WR and Conn M: Molecular mechanism of gonadotropin releasing hormone action. II. The effector system. *Endocrin Rev.* 9:387, 1988.
18. Rabin D, McNeil LW: Pituitary and gonadal desensitization after continuous luteinizing hormone-releasing hormone infusion in normal females. *J Clin Endocrinol Metab.* 51: 873, 1980.
19. Wilk S, Banuck M, Orlowsky M, Marks N: Degradation of luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) by brain propyl endopeptidase with release of des-glycinamide LH-RH and glycylamide. *Neurosci Lett.* 14: 275, 1979.
20. Karten MJ, Rivier JE: Gonadotropin-releasing hormone analog design. Structure-function studies toward the development of agonist and antagonists: Rationale and perspective. *Endocrin Rev.* 7: 44, 1986.
21. Brogden RN, Buckley MMT, Ward A: Buserelin a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and clinical profile. *Drugs.* 39: 399, 1990.
22. Vickery BH: Comparison of the potential of therapeutic utilities with gonadotropin-releasing hormone agonist and antagonists. *Endocrin Rev.* 7: 115, 1986.

23. Handelsman DJ, Swerdloff RS: Pharmacokinetic of gonadotropin-releasing hormone and its analogs. *Endocrin Rev.* 7: 95, 1986.
24. Mc Lachlan RI, Healy DL, Burger HG: Clinical aspects of LH-RH analogues in gynaecology. *Br J Obstet Gynaecol.* 93: 431, 1986.
25. Lemay A, Faure N, Labrie F: Sensitivity of pituitary and corpus luteum response to single intranasal administration of [D-Ser[TBU]⁶ des-Gly-NH₂¹⁰] luteinizing hormone-releasing hormone ethylamide (Buserelin) in normal women. *Fertil Steril.* 37: 193, 1982.
26. Lemay A, Faure N, Labrie F, Fazekas ATA: Gonadotroph and corpus luteum responses to two successive intranasal doses of a luteinizing hormone-releasing hormone agonist at different days after the midcycle luteinizing-hormone surgery. *Fertil Steril.* 39: 661, 1983.
27. Lemay A, Maheux R, Faure N, Jean C, Fazekas ATA: Reversible hypogonadism induced by a luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) agonist (Buserelin) as a new therapeutic approach for endometriosis. *Fertil Steril.* 41: 863, 1984.
28. Lemay A, Maheux R, Sandow J, Fontaine JY, et al.: Prevention of follicular maturation and endometriosis by subcutaneous infusion of luteinizing hormone-releasing hormone agonist started in the luteal phase. *Fertil Steril.* 49: 410, 1988.
29. Loumaye E, Catt KJ: Agonist-induced regulation of pituitary receptors for gonadotropin-releasing hormone: dissociation of receptor recruitment from hormone release in cultured gonadotrophs. *J Biol Chem.* 259: 12002, 1983.
30. Chiang RS, Barnes RB, Shoupe D, Lobo RA: Dosis-related change in LH bioactivity with intranasal GnRH agonist administration. *Contraception.* 32: 347, 1985.
31. Lemay A, Labrie F, Bélanger A, Raynaud JP: Luteolytic effect of intranasal administration of [D-Ser[TBU]⁶ -des-Gly-NH₂¹⁰] luteinizing hormone-releasing hormone ethylamide in normal women. *Fertil Steril.* 32: 646, 1979.
32. Bergquist Ch, Nillius SJ, Wide L: Effects of a luteinizing hormone-releasing hormone agonist on luteal function in women. *Contraception.* 22: 287, 1980.
33. Bergquist Ch, Nillius SJ, Wide L: Luteolysis induced by a luteinizing hormone-releasing hormone agonist is prevented by human chorionic gonadotropin. *Contraception.* 22: 341, 1980.

34. Lemay A, Metha AE, Tolis G, Faure N, et al.: Gonadotropins and estradiol response to single intranasal or subcutaneous administration of a luteinizing hormone-releasing hormone agonist in the early follicular phase. *Fertil Steril.* 39: 668, 1983.
35. Nillius SJ, Bergquist CH, Wide L: Inhibition of ovulation in women by chronic treatment with a stimulatory LRH-nalogue-a new approach to birth control?. *Contraception.* 17: 537, 1978.
36. Bergquist CH, Nillius SJ, Wide L: Inhibition of ovulation in women by intranasal treatment with a luteinizing hormone-releasing hormone agonist. *Contraception.* 19: 497, 1979.
37. Baumann R, Kuhl H, Taubert H-D, Sandow J: Ovulation inhibition by daily IM administration of a highly active LH-RH analog [D-Ser (TBU)⁶-LHRH-(1-9)-nonapeptide-ethylamide]. *Contraception.* 21: 191, 1980.
38. Dericks-Tan JSE, Hammer E, Taubert HD: The effect of D-Ser(TBU)⁶-LH-RH-EA¹⁰ upon gonadotropin release in normally cyclic women. *J Clin Endocrinol Metab.* 45: 597, 1977.
39. Hardt W, Schmidt-Gollwitzer M: Sustained gonadal suppression on fertile women with the LH-RH agonist buserelin. *Clin Endocrinol.* 19: 613, 1983.
40. Lundkuist O, Bergquist C: Morphological studies of human endometrium during continuous LH-RH agonist treatment. *Int J Fertil.* 30: 65, 1986.
41. Schmidt-Gollwitzer M, Hardt W, Schmidt-Gollwitzer K, Von der Ohe M, et al.: Influence of the LH-RH analogue buserelin on cyclic ovarian function and on endometrium. A new approach to fertility control? *Contraception.* 23: 187, 1981.
42. Fraser HM, Sandow J, Krauss B: Antibody production against an agonist analogue of luteinizing hormone-releasing hormone: evaluation of immunochemical and physiological consequences. *Acta Endocrinol.* 103: 151, 1983.
43. Kramer M, Günzel P: The proof of drug effect on endocrine glands or endocrine target organs by means of toxicological investigation. *Pharmacol Ther.* 5: 287, 1979.
44. Akaike M, Takayama K, Ohno H, Kobayashi T, et al.: Teratogenicity study of subcutaneously administered buserelin acetate in rabbits. *Pharmacometrics.* 33: 665, 1987.
45. Akaike M, Takayama K, Ohno H, Kobayashi T, et al.: Perinatal and postnatal study of subcutaneously administered buserelin acetate in mice. *Pharmacometrics.* 33: 647, 1987.

46. Akaike M, Takayama K, Ohno H, Kobayashi T: Teratogenicity study of subcutaneously administered buserelin acetate in mice. *Pharmacometrics*. 33: 631, 1987.
47. Kiesel L, Sandow J, Bertgesk, Jerabek-Sandow G, et al.: Serum concentration and urinary excretion of the luteinizing hormone-releasing hormone agonist buserelin in patients with endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 68: 1167, 1989.
48. Satio S, Satio H, Yamasaki R, Hosoi E, et al.: Radioimmunoassay of an analog of luteinizing hormone - releasing hormone, buserelin. *J Immunol Methods*. 79:173, 1985.
49. Holland FJ, Fishman L, Costigan DC, Luna L, et al.: Pharmacokinetic characteristic of the gonadotropin-releasing hormone analog D-Ser-(TBU)⁶-EA-Luteinizing hormone-releasing hormone (Buserelin) after subcutaneous and intranasal administration in children with central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 63: 1065, 1986.
50. Sandow J, Fraser HM, Seidel H, Krauss B, et al.: Buserelin: Pharmacokinetic, metabolism and mechanism of action. *Br J Clin Practice*. 41(suppl. 48): 6, 1987.
51. Blond JHM, Hirdes WH, Schröder FH, de Jong FH, et al.: Pharmacokinetic and endocrine effect of the LHR analogue buserelin after subcutaneous implantation of a slow release preparation in prostatic cancer patients. *Urol Res*. 17: 43, 1989.
52. González-Bárceñas D, Kastin AJ, Clinton Miller M, Schalch DS, et al.: Stimulation of luteinizing hormone (LH) release after oral administration of an analogue of LH releasing hormone. *Lancet*. 2: 1126, 1975.
53. Lemay A, Quesnel G: Potential new treatment of endometriosis: reversible inhibition of pituitary-ovarian function by chronic intranasal administration of a luteinizing hormone-releasing hormone agonist. *Fertil Steril*. 33:376, 1982.
54. Pring DW, Maresh M, Fraser AC, Lightman S: Luteinising hormone releasing hormone agonist in women with endometriosis. *Br Med J*. 287: 1718, 1983.
55. Shaw RW, Fraser HM, Boyle H: Intranasal treatment with luteinising hormone releasing hormone agonist in women with endometriosis. *Br Med J*. 287: 1657, 1983.
56. Lemay A, Maheux R, Quesnel G, Bureau M, et al: LH-RH agonist treatment of endometriosis. *Contraception*. *Gynaecol Obstet*. 16: 247, 1987.

57. Franssen AMHW, Zijlstra JA, Kauer FM, Rolland R, et al: Endometriosis: treatment with gonadotropin-releasing hormone agonist buserelin. *Fertil Steril*. 51: 401, 1989.
58. Franssen AMHW, Rolland R, Chadha DR, Willemsen WNP, et al: Treatment with a luteinizing hormone-releasing hormone analogue (buserelin) in danazol-resistant endometriosis patients. *Europ J Obstet Gynaecol Reproduc Biol*. 23: 379, 1986.
59. Kiesel L, Grozinger U, Rabe T, Schmidt W, et al: Suppression of ovarian function with a GnRH analogue in the treatment of endometriosis. Abstract 683. XII World Congress of Fertil Steril, Singapore, October 26-31, 1986.
60. Schweppe KW: GnRH in the treatment of endometriosis. Abstract 690. XII World Congress of Fertil Steril, Singapore, October 26-31, 1986.
61. Shirasu K, Taga M, Vemura T, Minaguchi H: Effect of chronic intranasal administration of a luteinizing hormone releasing hormone agonist buserelin in serum gonadotropin and steroid levels in women with endometriosis. Abstract 694. XII World Congress of Fertil Steril, Singapore, October 26-31, 1986.
62. Dmowski WP, Tummon I, Radwanska E, Pepping P, et al: Ovarian suppression induced with buserelin or danazol in the management of endometriosis: a randomized comparative study. *Fertil Steril*. 51: 395, 1989.
63. Lemay A: Buserelin vs danazol in the treatment of endometriosis: result of an international multicentre study, In press. 1990
64. Jelley RY: Multicentre open comparative study of buserelin and danazol in the treatment of endometriosis. *Br J Clin Pract*. 41(Suppl. 48): 68, 1987.
65. Devogelaer JP, de Deuxchaisnes CN, Donnez J, Thomas K: LH-RH analogues and bone loss. *Lancet*. 1: 1498, 1987.
66. Matta WH, Shaw RW, Hesp R, Katz D: Hypogonadism induced by luteinizing releasing hormone agonist analogues: effects on bone density in premenopausal women. *Br Med J*. 294: 1523, 1987.
67. Yusoff DM, Lewis V, Ramos J: Cortical and trabecular bone mineral content in women with endometriosis: effect of gonadotropin-releasing hormone agonist and danazol. *Fertil Steril*. 52: 21, 1989.

68. Tummon IS, Radwanska E, Ali A, Binor Z, et al: Bone mineral density in women with endometriosis before and during ovarian suppression with gonadotropin-releasing hormone agonists or danazol. *Fertil Steril.* 49: 792, 1988.

69. Goldman BM and Cramer WD: The epidemiology of endometriosis. In Chadha RD and Buttram CV. Eds. *Current Concepts in endometriosis. Progress in clinical and biological research.* Vol 323. Alan R. Liss, Inc., New York. 1989. p: 15.

70. *Manual de Laboratorio de Hormonas.* Instituto Nacional de la Nutrición. Salvador Zubirán. Depto. de Biología de la Reproducción. Méx. D.F. 1983.

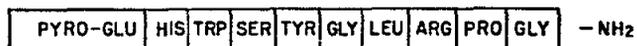
71. Sufi SB, Donaldson A, Jeffcoate SL: World Health Organization Special Programme for the provision of matched reagents for radioimmunoassay of hormones in reproductive physiology. *Method Manual, Tenth Edition, WHO, Geneva, Switzerland.* 1986.

72. The American Fertility Society: Classification of endometriosis. *Fertil Steril.* 32: 633, 1979.

73. Schmidt LC: Endometriosis: a reappraisal of pathogenesis and treatment. *Fertil Steril.* 44: 157, 1985.

74. Donnez J, Nisolle PM, Clerck BF, Sandow J et al: Administration of nasal buserelin as compared with subcutaneous buserelin implant for endometriosis. *Fertil Steril.* 52: 27, 1989.

75. Chen HC, Shimohigashi Y, Dufau ML, Catt KJ: Characterization and biological properties of chemically deglycosylated human chorionic gonadotropin. *J Biol Chem.* 257:1446, 1982.



$\left\langle \text{---} \right\rangle$
 Biologicamente Más Activa

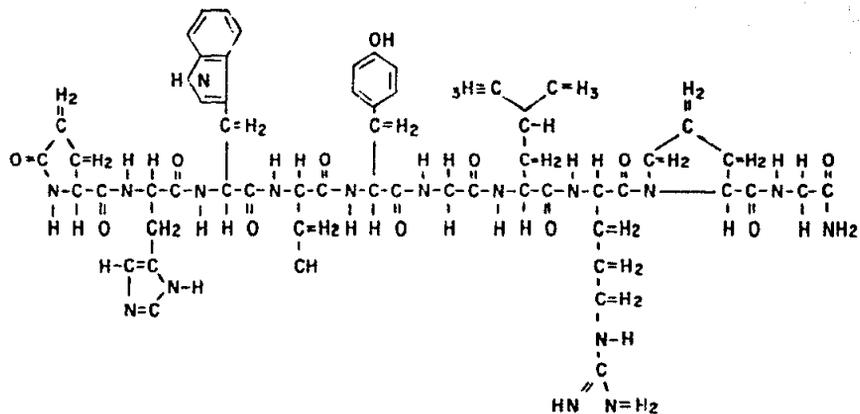


FIGURA 1

ESTRUCTURA DE LA HORMONA LIBERADORA DE GONADOTROPINAS
 (GnRH)

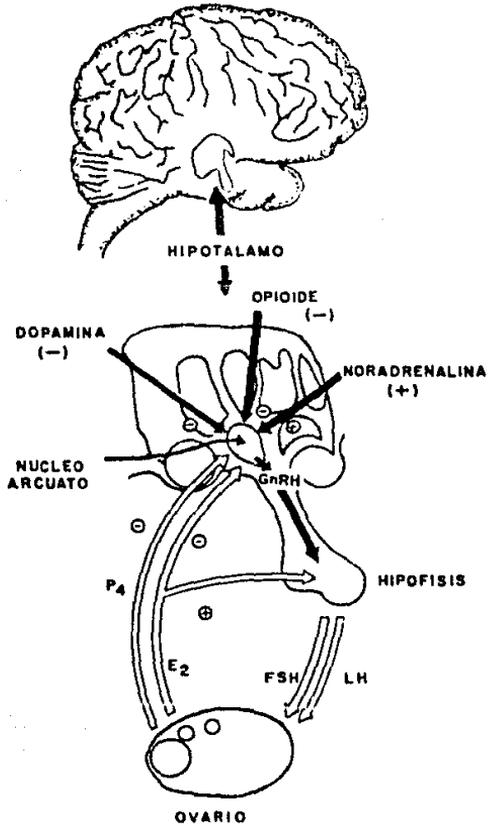


FIGURA 2

REPRESENTACION ESQUEMATICA DEL CONTROL DE LA SECRECION DE GONADOTROPINAS HIPOFISIARIAS POR LA HORMONA LIBERADORA DE GONADOTROPINAS

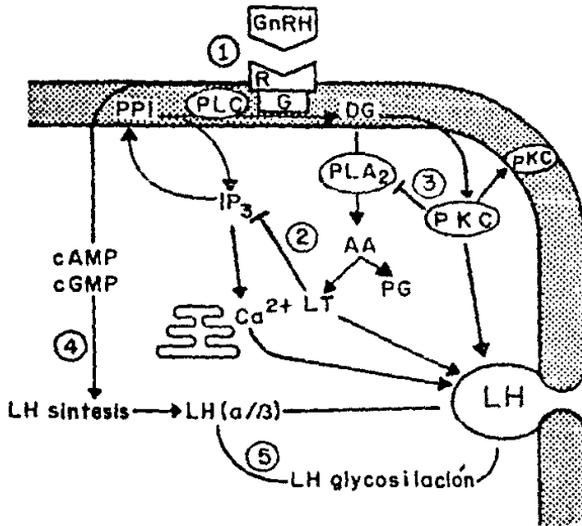
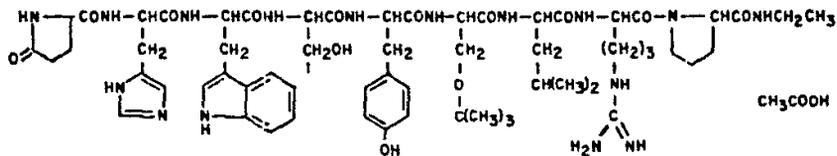


FIGURA 3

MECANISMO DE ACCION DE GnRH Y SITIOS POTENCIALES DE DENSIBILIZACION DE SINTESIS Y SECCION DE GONADOTROPINAS INDUCIDA POR GnRH

Abreviaturas usadas: GnRH= hormona liberadora de gonadotropinas; R= receptor; G= proteina ligadora de GTP; PPI= polifosfoinositidos; PLC= fosfolipasa C; IP₃= inositol 1,4,5 fosfato; DG= diacilglicerol; PLA₂= fosfolipasa A₂; AA= ácido araquidónico; LT= leucotrienos; PG= prostaglandinas; PKC= proteina cinasa C; LH= hormona luteinizante.



D-Ser(tBu)⁶, Pro⁹-NH Et

FIGURA 4

FORMULA ESTRUCTURAL DEL ACETATO DE BUSERELIN

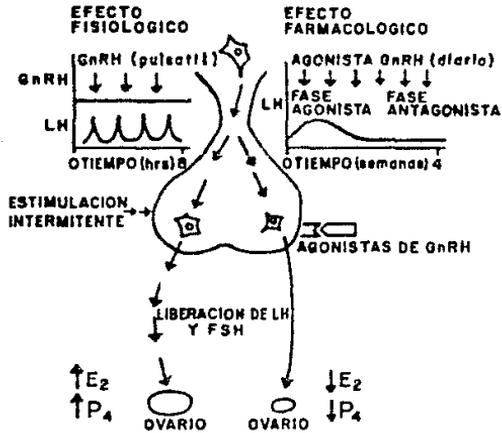


FIGURA 5

CAMBIOS HORMONALES EN MUJERES CON CICLOS MENSTRUALES NORMALES COMPARADO CON CICLOS DE MUJERES RECIBIENDO TRATAMIENTO CON AGONISTAS DE GnRH

FIGURA 6

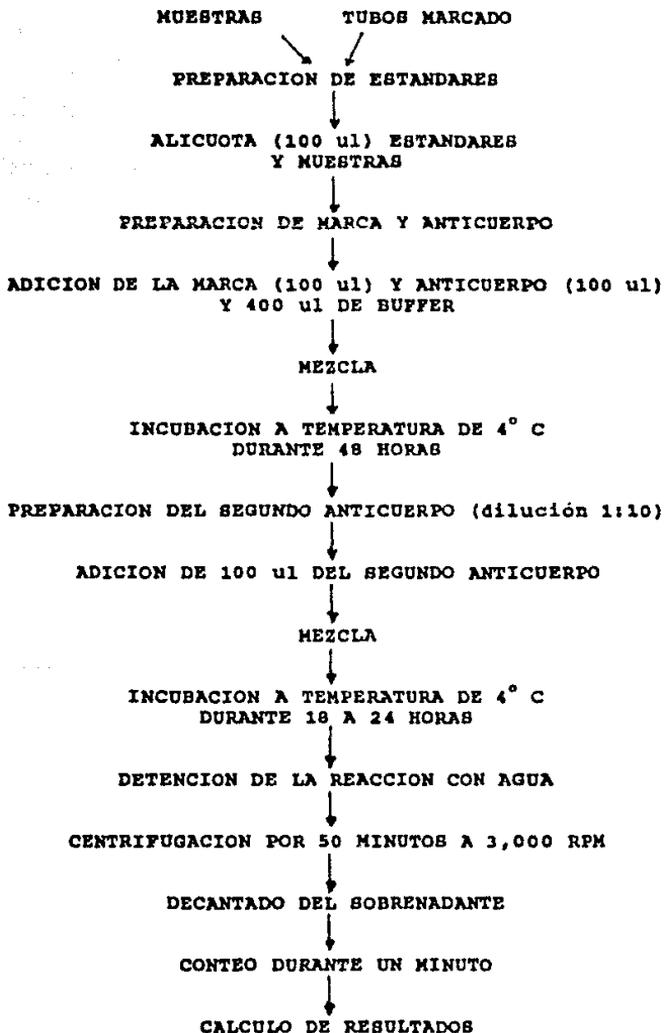


FIGURA 7

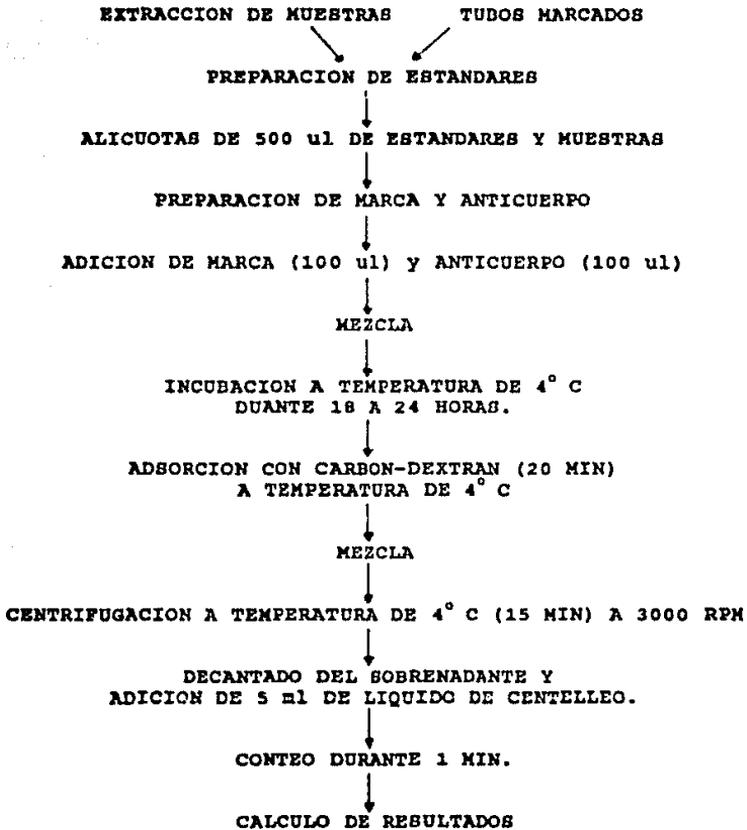


TABLA No. 1

PRINCIPALES ANALOGOS AGONISTAS DE GnRH

COMPUESTO	NOMBRE
D-Leu ⁶ , Pro ⁹ -NH ₂	Leuprolide
D-Ser(tBu) ⁶ , Pro ⁹ -NH ₂	Buserelin
D-His(Bzl) ⁶ , Pro ⁹ -NH ₂	Historelin
D-[Nal(2) ⁶]	Nafarelin
D-Trp ⁶	Tritorelin
D-Ser(tBu) ⁶ , aza-Gly ¹⁰	Goserelin

TABLA No. 2

PARAMETROS FARMACOCINETICOS DESPUES DE LA ADMINISTRACION
DE BUSERELIN EN DIFERENTES DOSIS Y POR DIFERENTES VIAS
EN MUJERES SANAS Y CON ENDOMETRIOSIS*

DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION	MUJERES ESTUDIADAS	t max (min)	c max (ug/L)	VME (min)	EXCRECION URINARIA (ug/24 h)
DOSIS UNICA					
500 ug IV	6 E	20	101	82	
5 ug SC	5 S	42	0.12	119	0.632
150 ug IN	5 S	58	0.066	84.6	0.212
300 ug IN	4 S	43.8	0.117	66.0	0.510
450 ug IN	4 S	38.8	0.111	148.8	0.746
DOSIS REPETIDAS					
1000 ug SC x 14	3 E	15a	41.7	80	332-439c
300 ug IN x 21	5 E	15a	1.39b		2.52-3.68c

* Kiesel y cols. 1989 (47)

* Satio y cols. 1985 (49)

E= Endometriosis

S= Sanas

t max= tiempo de la concentración máxima plasmática

c max= concentración plasmática máxima

VME= vida media de eliminación

IV= Intravenoso

SC= Subcutáneo

IN= Intranasal

a= tiempo de medición pero no necesariamente el máximo alcanzable

b= valores después de tercera dosis

c= rango de valores en cada una de las pacientes

TABLA No. 3

CARACTERISTICAS CLINICAS DE LAS PACIENTES

PACIENTE No.	EDAD (años)	INDICE * CORPORAL	MENARCA (años)	CICLOS MENSTRUALES	G P A
1	34	23	14	Regulares	1 1 -
2	31	25	14	Regulares	0 - -
3	29	21	9	Regulares	3 0 3
4	27	20	11	Regulares	0 - -
5	27	22	12	Regulares	0 - -
6	26	24	13	Regulares	0 - -
7	34	21	14	Regulares	0 - -
8	24	20	11	Irregulares	0 - -
9	25	30	11	Regulares	1 0 1
10	30	24	9	Regulares	0 - -
11	30	23	12	Regulares	1 1 -
12	19	21	12	Regulares	0 - -
13	27	23	12	Regulares	0 - -
14	28	33	13	Regulares	0 - -
15	31	21	13	Regulares	0 - -

* IC = peso/talla²

G = Gestaciones

P = Partos

A = Abortos

TABLA No. 4

DIAGNOSTICO DE INGRESO Y ESTADIFICACION DE ENDOMETRIOSIS

PACIENTE No.	DIAGNOSTICO DE INGRESO	LOCALIZACION DE LA ENDOMETRIOSIS	CLASIFICACION DE LA ENDOMETRIOSIS
1	Infertilidad secundaria	Pélvis, cólon	Severa
2	Infertilidad primaria, endometriosis	Pélvis	Severa
3	Aborto habitual	Pélvis	Leve
4	Dismenorrea, endometriosis pulmonar	Pélvis, pulmón	Severa
5	Dismenorrea	Pélvis	Leve
6	Infertilidad primaria, endometriosis	Pélvis	Moderada
7	Infertilidad primaria, endometriosis	Pélvis	Severa
8	Alteraciones menstruales	Pélvis	Moderada
9	Infertilidad secundaria	Pélvis	Moderada
10	Infertilidad primaria, endometriosis	Pélvis	Severa
11	Dismenorrea	Pélvis	Leve
12	Dismenorrea	Pélvis	Moderada
13	Infertilidad primaria, endometriosis	Pélvis	Moderada
14	Infertilidad primaria, endometriosis	Pélvis	Severa
15	Infertilidad primaria	Pélvis	Leve

TABLA No. 5

CONCENTRACIONES DE ESTRADIOL SERICO (pg/ml)
EN CADA UNA DE LAS PACIENTES

PACIENTE No.3	BASAL	15 días DE TRATAMIENTO	5° mes	6° mes
1	53.4	115.1	25.9	28.6
2	25.1	72.8	29.1	87.2
3	45.2	113.5	161.4	* * *
4	180.0	116.8	102.1	180.9
5	79.0	49.5	25.3	13.0
6	43.3	52.1	22.5	23.1
7	149.2	400.9	192.5	149.2
9	90.3	64.5	54.8	57.3
10	43.8	44.8	46.2	434.6
11	81.5	185.0	37.0	76.0
12	60.5	443.2	20.7	28.0
14	35.1	373.0	13.0	13.0
15	36.0	74.5	13.0	24.8
	71±46	162±144	57±58	53±120

* * * Muestra no tomada

Al final se muestra el promedio ± desviación estándar

TABLA No. 6

BIOPSIA DE ENDOMETRIO

PACIENTE No.	RESULTADO
1	Atrófico
2	Atrófico
3	Secretor
4	Irregular
5	Insuficiente
6	Proliferativo
7	Irregular
8	* * *
9	Irregular
10	Irregular
11	Irregular
12	Atrófico
13	* * *
14	Insuficiente
15	Insuficiente

* * * no se realizó el procedimiento.

TABLA No. 7

EFFECTOS SECUNDARIOS A LO LARGO DEL TRATAMIENTO

SINTOMAS	FRECUENCIA DE PRESENTACION
Cefalea	100%
Bochornos	100%
Astenia	100%
Sequedad vaginal	85%
Disminución de la libido	62%
Labilidad emocional	54%
Náuseas	39%
Hipertensión	7%

TABLA No. 8
COMPARACION DEL GRADO DE ENDOMETRIOSIS*
ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO

PACIENTE No.	CLASIFICACION INICIAL	CLASIFICACION FINAL
1	Severa	Negativa
2	Severa	Moderada
3	Leve	* * *
4	Severa	* * *
5	Leve	Negativa
6	Moderada	Negativa
7	Severa	Severa
8	Moderada	* * *
9	Moderada	Negativa
10	Severa	Severa
11	Leve	Negativa
12	Moderada	Leve
13	Moderada	* * *
14	Severa	Severa
15	Leve	Negativa

* De acuerdo a clasificación de la AFS (1979).

* * * Paciente a quien no se le realizó el procedimiento.

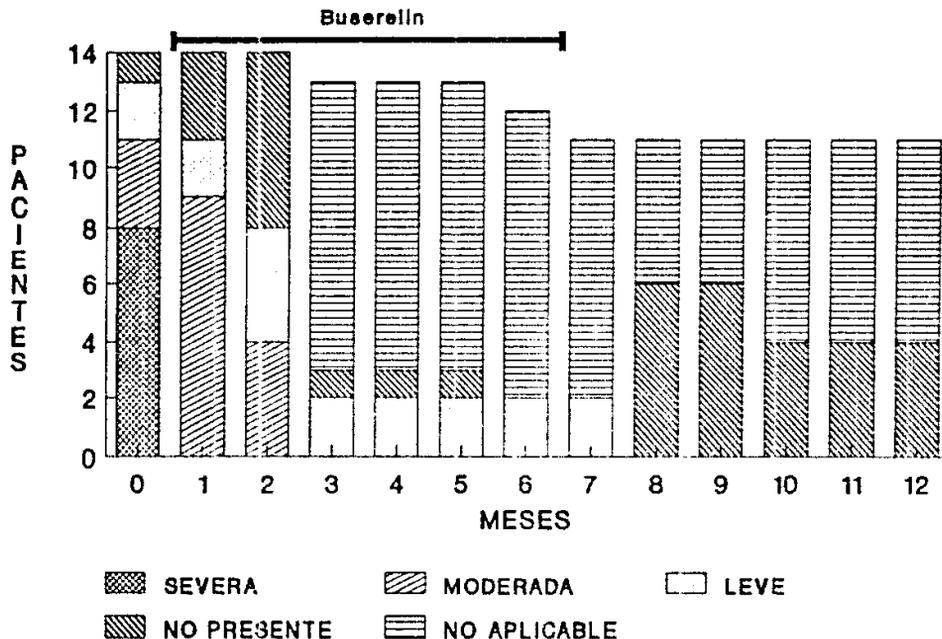
TABLA No. 9
EVOLUCION POSTRATAMIENTO

PACIENTE No.	SINTOMATOLOGIA	EMBARAZO	RESULTADO
1	Ausente	A los 3 m.	Aborto 1 ^{er} trimestre
2	Ausente	A los 10 m.	Parto normal
4	Ausente	No deseaba	---
5	Ausente	A los 3 m.	Parto normal
6	Ausente	A los 5 m.	Parto normal
7	Presente	No se logró	---
9	Ausente	A los 6 m.	Parto normal
10	Ausente	A los 8 m.	Parto normal
11	Ausente*	No deseaba	---
12	Ausente	No deseaba	---
14	Ausente	No se logró	---
15	Ausente	A los 2 m.	Parto normal

* Reactivación a los 3 meses.
m. Meses postratamiento.

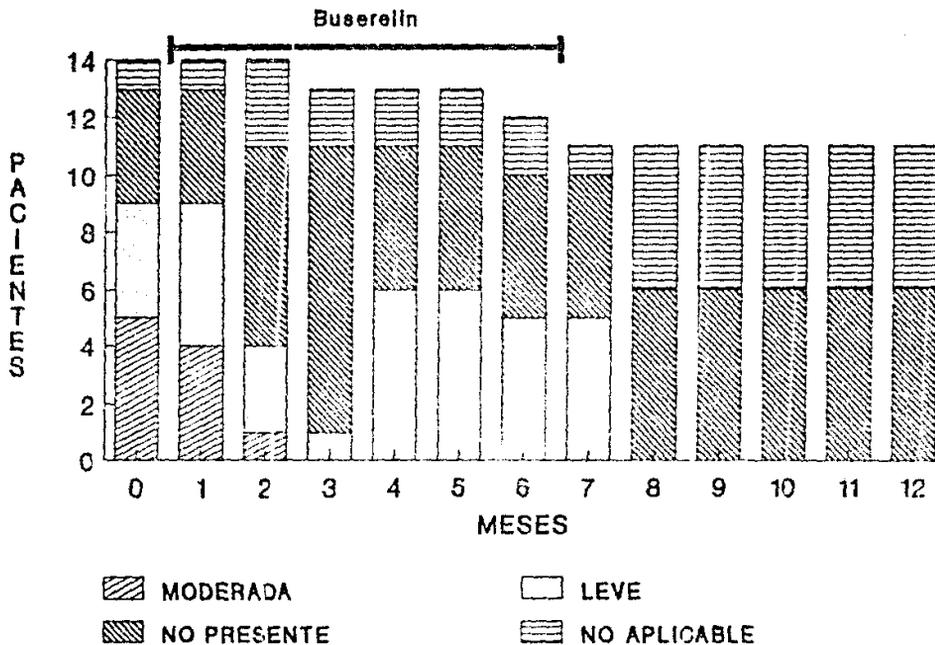
Gráfica 1

FRECUENCIA DE DISMENORREA CLASIFICADA DE ACUERDO A INTENSIDAD DURANTE Y DESPUES DEL TRATAMIENTO



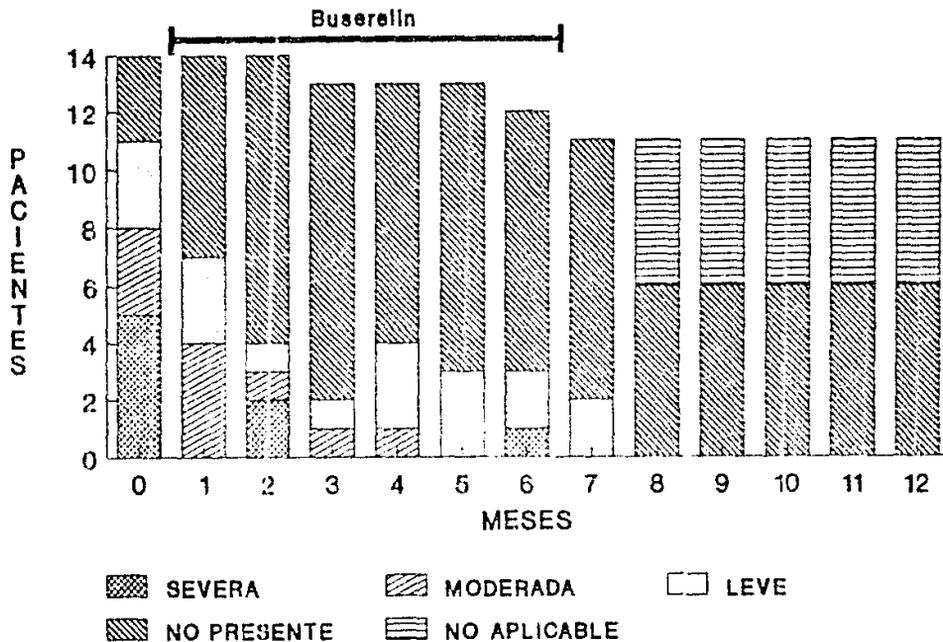
Gráfica 2

FRECUENCIA DE DISPAREUNIA CLASIFICADA DE ACUERDO A INTENSIDAD DURANTE Y DESPUES DEL TRATAMIENTO

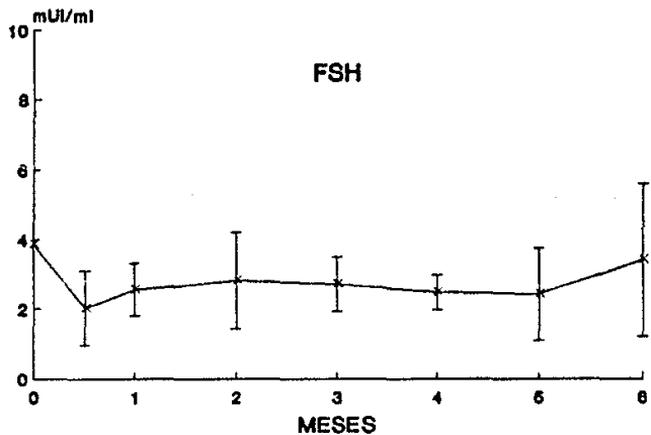
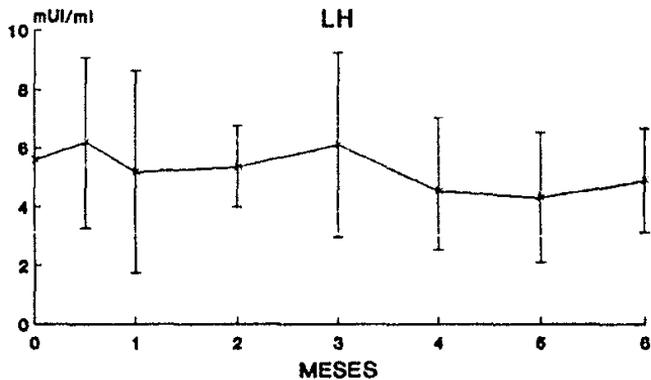


Gráfica 3

FRECUENCIA DE DOLOR PELVICO CLASIFICADO DE ACUERDO A INTENSIDAD DURANTE Y DESPUES DEL TRATAMIENTO

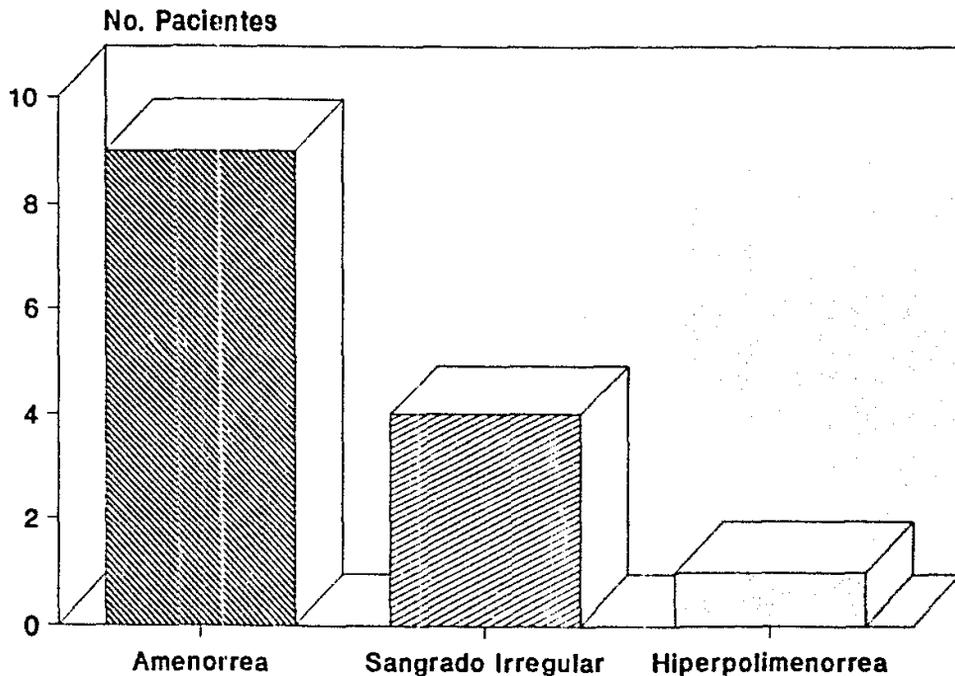


Grafica No. 4 CONCENTRACIONES SERICAS DE LH Y FSH
($\bar{x} \pm de$) • DURANTE EL TRATAMIENTO CON
BUSERELIN



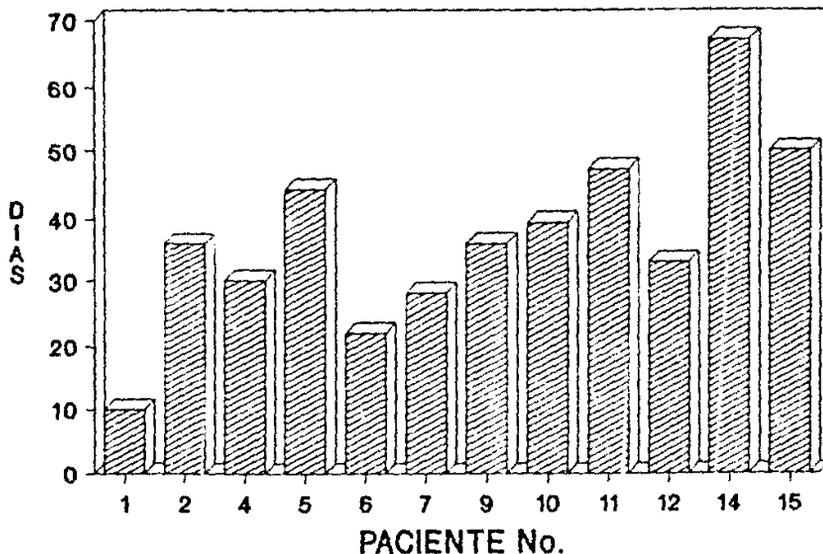
• NS Analisis de Varianza.

Grafica No. 6 PATRON DE SANGRADO OBSERVADO EN LAS PACIENTES DURANTE EL TRATAMIENTO



Grafica No. 8

RETORNO A LA MENSTRUACION POSTRATAMIENTO*



* Contando a partir de la suspensión del tratamiento.

Promedio = 37 días

Periodo más largo = 69 días

Periodo más corto = 10 días