

11217

87
zej



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
ISSSTE
HOSPITAL REGIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

**"MANEJO MEDICO DE LA MIOMATOSIS UTERINA.
ESTUDIO PRELIMINAR"**

**TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD DE
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
P R E S E N T A :
DR. JOEL MARTIN MADERA GAMBOA**



ISSSTE

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

MEXICO, D. F.

1993



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

I N D I C E

RESUMEN.....	1.
INTRODUCCION.....	2.
ANTECEDENTES.....	3.
OBJETIVOS.....	25.
MATERIAL Y METODO.....	26.
RESULTADOS.....	28.
DISCUSION.....	39.
CONCLUSIONES.....	42.
ANEXO I.....	43.
BIBLIOGRAFIA.....	44.

R E S U M E N

Se llevó a cabo un estudio prospectivo, longitudinal, comparativo y abierto, con el fin de evaluar la utilidad del manejo farmacológico de la miomatosis uterina. Se estudiaron a 12 pacientes en edad reproductiva, con diagnóstico de miomatosis uterina, con deseo de conservación de la función uterina y que aceptaron manejo médico. Divididas al azar en dos grupos de 6 denominados A y B se aplicó ACETATO DE LEUPROLIDE DE DEPOSITO 3.75 mg. I.M. - cada mes al grupo A y GESTRINONA 2.5 mg. V.O. 3 veces por semana al grupo B, ambos por un período de 6 meses.

Se observó una disminución del volumen uterino en el grupo A - de 40% y en el grupo B de 60%, sin haber diferencia estadística - entre ambos grupos ($p > 0.08$ NS). Durante el período de tratamiento hubo mejoría de la sintomatología y se apreció incremento de las cifras de hemoglobina sérica sin requerir tratamiento suplementario. Hubo aparición de efectos colaterales por el tratamiento, en el grupo A relacionados con hipoestrogenismo y en el grupo B ligados a androgenización leve.

El tratamiento médico con estos medicamentos parece ser favorable en la reducción del volumen uterino, así como mejorar las - condiciones clínicas de las pacientes.

I N T R O D U C C I O N

La miomatosis uterina es la patología tumoral más frecuente de la mujer, reportada por arriba de 20% a partir de los 30 años. Se ha demostrado que el tejido tumoral miomatoso contiene receptores con mayor afinidad estrogénica que el tejido uterino normal vecino y por lo tanto se consideran estrogenodependientes. El manejo tradicional de las pacientes con miomatosis uterina sintomática - es el quirúrgico, siendo la indicación más frecuente de histerectomía en mujeres que no desean la conservación del órgano para la procreación y de miomectomía en mujeres que desean descendencia.

El manejo médico de la miomatosis uterina se basa en la creación de un estado interno de hipoestrogenismo, con lo cual se busca la reducción del volumen de las tumoraciones; de este modo se han administrado ANALOGOS DEL GnRH y GESTRINONA como tratamiento de elección en las pacientes que rechazan la cirugía, - desean la conservación del útero para la reproducción o en pacientes que serán sometidas a cirugía en las que se busca la disminución del riesgo de hemorragia y accidente transoperatorio.

Se reporta en la literatura una disminución de 50 a 70% con - análogos del GnRH y de 80% con gestrinona, sin haber ningún reporte de estudios comparativos entre ambos, tanto a nivel internacional como nacional.

ANTECEDENTES

El leiomioma uterino es un tumor benigno constituido principalmente por células musculares lisas pero que contienen variables cantidades de tejido conectivo fibroso. El tumor está bien circunscrito pero no es encapsulado.

Se utilizan como sinónimos para designarlos mioma, fibroma, - miomafibroma, etc.

- FRECUENCIA -

Se menciona que estas tumoraciones son las más comunes del útero y de la pelvis femenina encontradas en aproximadamente 20% de las mujeres por arriba de los 30 años, siendo benignos. Son mucho más comunes en mujeres de raza negra que en las de raza blanca. (1,2)

- ETIOLOGIA -

Aunque de etiología incierta, las investigaciones recientes han aclarado en algo su origen, el cual se considera ser unicelular con factores que pueden influir en el rango de crecimiento de los mismos.

Se ha descrito que la concentración sérica de estrógenos en mujeres con miomatosis uterina es idéntica que en las pacientes no portadoras; la tendencia de los miomas a incrementar durante la vida reproductiva, el aumento durante el embarazo y la regresión de los mismos en la posmenopausia, implican al estrógeno como un factor en la patogénesis del tumor. Hay reportes de una concentración significativamente elevada de receptores de estrógenos en los leiomiomas que en el miometrio normal del mismo útero. El miometrio normal humano contiene proteínas receptoras -

específicas en la fracción citoplasmática las cuales ligan la 17-B-estradiol. Se ha demostrado una conversión significativamente - baja de estradiol hacia estrona en los leiomiomas que en el miometrio, lo cual sugiere un incremento en la concentración local - de estradiol (20% más estradiol por miligramo de proteína cito- plásmica intramioma), que en el miometrio normal del mismo órgano. Esta hipótesis también es apoyada por los hallazgos de - quiénes reportan que la hiperplasia endometrial glandular fué - consistentemente encontrada en los márgenes de los tumores submu- cosos, proponiendo un ambiente hiperestrogénico local. (1,3)

Algunos autores han demostrado que la hormona del crecimiento es sinergista con el estradiol en la inducción del incremento en el peso uterino en ratas hipofisectomizadas-ovariectomizadas. - Estos hallazgos pueden reflejar un factor predisponente fundamen- tal, responsable de la alta incidencia de miomatosis observadas - en mujeres de raza negra. Los niveles séricos de la hormona de - crecimiento, disminuyen durante el embarazo con aumento de la - hormona lactógeno placentario, la cual es similar en estructura y actividad a la hormona del crecimiento, considerando que el cre- cimiento excesivo de los miomas observados durante el embarazo es causado por el efecto sinergista del estradiol y del lactógeno - placentario, al igual que el estradiol solo. (1)

Otros estudios han sugerido que la progesterona puede inhibir el crecimiento de los miomas, por encontrarse la concentración de ésta hormona significativamente baja en la miomatosis que en el - miometrio circundante. (1)

- ANATOMIA PATOLOGICA -

Los leiomiomas pueden ser solitarios, pero la vasta mayoría son múltiples. El tamaño de las tumoraciones es muy variable. Tienen forma redonda o esférica y su consistencia es dura, aunque pueden sufrir procesos degenerativos. De preferencia se forman en el cuerpo uterino y con una frecuencia menor en el cuello.

El leiomioma está habitualmente bien separado del miometrio circundante por una delgada capa de tejido areolar que se forma por la compresión que el tumor ejerce sobre el tejido normal, pero que no constituye una verdadera cápsula (seudocápsula).

Al corte, el leiomioma común es una masa blanca rosácea, de brillo grisáceo. Es firme, y puede localizarse en el espesor del miometrio (mioma intramural), en la mucosa (mioma submucoso) o proyectarse hacia la cavidad abdominal levantando la superficie peritoneal (mioma subseroso). Las dos últimas variedades pueden estar unidas al útero por un fino pedículo, adoptando el tumor una forma polipoide. Más rara vez, el tumor se extiende hacia los ligamentos anchos, desdoblando sus dos hojas peritoneales (mioma intraligamentario). La vascularización del mioma se origina por expansión de las arterias vecinas del miometrio y generalmente es pobre, condicionando procesos degenerativos.

El aspecto microscópico del leiomioma está compuesto por fibras musculares lisas y tejido fibroso. Las fibras musculares lisas se agrupan y forman haces que se disponen en múltiples direcciones formando remolinos.

Junto con las fibras musculares lisas, existe tejido conjuntivo (fibroblastos y fibras colágenas) en cantidad variable. En

ocasiones el tejido conjuntivo predomina sobre el componente muscular. A veces, el tejido conjuntivo es muy escaso adoptando el tumor una estructura celular muy compacta, que puede plantear problemas de diagnóstico diferencial con el sarcoma uterino.

Con relativa frecuencia el leiomioma puede ser asiento de fenómenos de degeneración, como los siguientes:

- DEGENERACION HIALINA - La cual se observa en la mayoría de los miomas con grado de extensión variable y de consistencia blanda.

- DEGENERACION QUISTICA - Las zonas hialinizadas tienden a acumular líquidos apareciendo cavidades rellenas del mismo.

- CALCIFICACION - Para su aparición se necesita que el tumor esté mal vascularizado. Son bastante más frecuentes en los miomas subserosos pediculados y después de la menopausia. Histológicamente aparecen zonas dispuestas en láminas intensamente teñidas con hematoxilina.

- NECROSIS - Se producen en general por déficit de aporte sanguíneo o por una infección extensa, y es más frecuente que aparezca sobre otros tipo de degeneraciones. Puede ser focal o extenderse a casi todo el tumor. Macroscópicamente, los focos necrosados pueden perder el aspecto característico del mioma y mostrar un color blanco amarillento y consistencia blanda. Una forma muy característica de necrosis es la llamada degeneración roja, en la que el foco de necrosis muestra un color rojo, producida por hemólisis o por extravasación sanguínea. Esta forma de degeneración es más frecuente durante el embarazo.

- INFECCION - La infección aparece con mayor frecuencia en los miomas submucosos pediculados, el cual desciende y con el tiempo

su superficie se ulcera e infecta favorecida principalmente por abortos, partos o legrados uterinos. Estas infecciones suelen ser estreptocócicas y pueden adquirir gran virulencia (parametritis, peritonitis, septicemia).

- DEGENERACION GRASA - La superficie del corte puede exhibir una discromía amarillenta, siendo muy poco frecuente.

- DEGENERACION MALIGNA - La cual es muy poco frecuente, siendo degeneración sarcomatosa con una incidencia de 0.2 a 0.7%. El sarcoma tiende a formarse en el leiomioma un tanto grande y hacia el centro del tumor donde la irrigación sanguínea es más deficiente. A medida de que el tejido maligno se necrosa, se torna más friable y hemorrágico. El diagnóstico se basa en la presencia de hiper cromatismo nuclear o presencia de células gigantes y otras formas citológicas degenerativas (4).

- SINTOMATOLOGIA -

La mayoría de los miomas son asintomáticos. Se menciona que de 20 a 50% de los miomas uterinos producen síntomas; dependiendo la severidad de los síntomas del número, tamaño y localización de los tumores.

- MENORRAGIAS - El 30% de las pacientes con leiomiomas experimentan hemorragia anormal. Algunos investigadores han sugerido que la ulceración sobre un tumor submucoso, puede ser responsable de hemorragia anormal asociado con miomas. Mientras la incidencia de metrorragia puede no estar afectada por la presencia de mioma submucoso, la severidad de la hemorragia puede estar incrementada cuando los miomas submucosos están presentes.

Algunos autores sugieren que la metrorragia asociada con mio-

mas pueden ser causadas por la interferencia de los tumores con la contractilidad uterina normal, lo cual presumiblemente juega un papel importante en el control de la hemorragia uterina. Farrer-Brown y colaboradores, han intentado demostrar que la hemorragia uterina asociada con miomas resulta de la compresión del plexo venoso adyacente al miometrio y endometrio. Su estudio provee evidencia radiográfica del mecanismo por el cual los miomas originados en varios sitios (submucosos, intramurales o subserosos) pueden causar congestión y dilatación del plexo venoso endometrial subyacente por interferencia en las venas del miometrio interno o en las venas arcuatas y radiales, las cuales cursan a través de las regiones intramural y subserosa del miometrio. Estos hallazgos confirman que la obstrucción producida por los tumores causan estasis venosa endometrial que probablemente juega un papel predominante en la producción de hemorragia anormal. La trombosis y esfacelamiento de estos grandes vasos venosos dilatados en el espesor del endometrio ocasionan hemorragia abundante.

- ESTERILIDAD - Se asocia de 2 a 27% con miomatosis uterina. Además, desde que la miomatosis uterina aparece en etapas tardías de la vida reproductiva, el retraso de un embarazo con curso favorable puede incrementarse con la prevalencia de miomatosis entre mujeres que deseen embarazo y que contribuyen a la incidencia de infertilidad asociada con miomas.

A esta asociación se le atribuyen dos causas como la anovulación asociada a la miomatosis como causante de ella. Las prostaglandinas del líquido seminal pueden facilitar el transporte espermático por producción de contracciones uterinas rítmicas al

tiempo del recorrido; la miomatosis puede interferir con ésta actividad de tal manera como para deteriorar el transporte y prevenir la fertilización subsecuente. Además, el esperma puede tener una distancia incrementada en su viaje por la cavidad uterina distorsionada. La posibilidad de irritación miometrial, hipercontractilidad secundaria a degeneración o torsión de leiomiomas se menciona como otro factor causal. Los miomas situados en las regiones cornual y cervical del útero pueden interferir suficientemente en el canal endocervical o la luz tubaria para causar infertilidad. Algunos autores han citado cambios estromales tales como atrofia o ulceración del endometrio por arriba de una lesión submucosa, como posible causa de nidación inadecuada.

Las alteraciones vasculares son otra explicación de la asociación de infertilidad y miomas, como un resultado de dilatación y congestión venosa por deterioro del flujo sanguíneo por la interferencia por encima de los plexos venosos, miometrial y endometrial que pueden alterar el ambiente endometrial de tal manera que previene una adecuada nidación del huevo fertilizado (1).

Mujeres con miomatosis uterina asociada a esterilidad e infertilidad por abortos pueden tener una alta incidencia de metrorragia. Se ha descrito que después de miomectomía múltiple, aproximadamente el 50% de las pacientes con esterilidad asociada a miomatosis conciben embarazo, quedando un gran grupo de pacientes, en las cuales la miomectomía fué inefectiva. Aunque los factores que determinan el éxito subsecuente a la miomectomía no están claros, la experiencia sugiere que el tamaño del útero al tiempo de la cirugía es una variable importante (5).

- ABORTO ESPONTANEO Y OTROS PROBLEMAS RELACIONADOS CON EL EMBARAZO - Se relaciona la miomatosis uterina con 41% de abortos espontáneos, aunque no esté confirmada esta asociación en el incremento significativo del riesgo de aborto. El aborto espontáneo en mujeres con leiomiomas puede resultar a partir del incremento de la contractilidad e irritabilidad uterina, ambas por la tendencia de crecimiento rápido y degeneración consecuente o por alteraciones en la actividad de la oxitocinasa.

Las alteraciones en el estroma o vasculatura endometriales - pueden también ser una importante causa asociada con mioma.

Como se ha mencionado la estasis venosa endometrial y la reducción del flujo sanguíneo pueden de alguna manera dar un suministro sanguíneo inadecuado para el desarrollo del feto y placenta y pueden posteriormente contribuir al aborto espontáneo (1,5).

El parto pretérmino o compromiso materno-fetal; pueden estar - también asociados a algunas otras complicaciones potenciales del leiomioma; éstas incluyen infección, presentación anormal, hemorragia y obstrucción del canal de parto. Buttram y Reiter reportan una reducción del aborto espontáneo en pacientes sometidas a miomectomía (de 41 a 19%) (1).

- DOLOR Y PRESION PELVICOS - Aparecen en 34% aproximadamente, sin embargo, el dolor de las pacientes con miomatosis uterina usualmente es atribuible a coincidir con enfermedad pélvica, tales - como inflamación tubaria, endometriosis, diverticulosis o carcinoma ovárico.

- ASCITIS - Los miomas pueden adherirse al epiplón y adquirir un aporte circulatorio adicional a partir de los vasos omentales, -

éste proceso posteriormente puede dar fuerza a un mioma flotante del cual la circulación nutriente es derivada solamente a partir del omento, llamado mioma parásito. La torsión u obstrucción de los vasos epiploicos pueden subsecuentemente causar transudación de fluídos y formación de ascitis.

- SINTOMAS OBSTRUCTIVOS - El crecimiento de un tumor cervical de suficiente tamaño puede causar presión en la vejiga con molestia suprapúbica resultante, frecuencia, retención o incontinencia urinarias. También se reportan hidronefrosis e hidrouréter por miomas. Similarmente un tumor que interfiere sobre el rectosigmoides puede causar constipación o franca obstrucción intestinal.

Complicaciones relativas como torsión de los tumores submucosos pedunculados que protruyen dentro del cérvix o vagina, así - como ulceración o infección de los mismos, se han observado (1).

- EXPLORACION FISICA -

- EXPLORACION ABDOMINAL - Si el tumor es voluminoso la simple - inspección del abdomen orienta el diagnóstico. La palpación abdominal en estos casos evidencia una tumoración centrada en hipogastrio, de volumen variable, de consistencia dura y de superficie lisa o irregular, delimitándose un número variable de nódulos.

- TACTO VAGINOABDOMINAL - El útero se delimita aumentado de volumen, de consistencia dura y de morfología más o menos regular - según las características del tumor. Los tumores muy pediculados pueden confundirse con tumoraciones de ovario.

- DIAGNOSTICO -

Para llegar al diagnóstico se cuenta con los siguientes medios complementarios:

- 1- Histerometría; que ayuda a conocer el tamaño y la regularidad de la cavidad uterina.
- 2- Legrado; en la cavidad uterina y estudio histológico del material obtenido que permite descartar proceso maligno.
- 3- Histerografía; que emplea métodos de contraste hidrosolubles permitiendo el diagnóstico de pequeños miomas que pasan inadvertidos al tacto.
- 4- Histeroscopia; permite visualizar directamente la cavidad uterina y puede ser así mismo de utilidad para el diagnóstico de miomas submucosos que deforman dicha cavidad.
- 5- Ecografía; que fundamentalmente es útil cuando los miomas son pequeños y para realizar el diagnóstico diferencial con un tumor de ovario.
- 6- Tomografía computada; útil para delimitar la miomatosis, sin embargo, un 5% de pacientes con diagnóstico de miomatosis resultaron en la laparatomía con tumoración ovárica.

Se describe que los miomas pueden ser localizados y situados dentro del útero por ultrasonografía e histerosalpingografía con una sensibilidad del 69% y 18%, exactitud de 87% y 72% y especificidad de 97% y 98%, respectivamente.

Por último la laparoscopia y laparatomía son eficaces para el diagnóstico en caso de duda. (6)

- TRATAMIENTO -

En caso de miomatosis pequeña y asintomática, sólo requiere observación de tiempo en tiempo, realizando exámenes pelvianos -

tal vez cada 6 a 12 meses. En caso de crecimiento y aparición de síntomas, está indicado salir del manejo expectante y recurrir a tratamiento específico. (1)

Tradicionalmente, el manejo más rápido y eficiente vía para el tratamiento de los miomas uterinos es la cirugía. (1,2)

Aproximadamente 200, 000 hysterectomías son realizadas anualmente en los Estados Unidos de América, con leiomiomatosis como indicación primaria. (7) La razón principal para la intervención quirúrgica en pacientes con miomatosis uterina está asociada a síntomas de esos tumores o problemas reproductivos asociados a los mismos. (1,2,8)

La hysterectomía es la única cura definitiva para los leiomiomas uterinos, frecuentemente recomendada en mujeres con miomas grandes y sintomáticos, quienes han completado su descendencia o cuando la miomectomía es considerada dificultosa o imposible. Algunos expertos creen que los riesgos y complicaciones asociados con la hysterectomía por miomatosis son fuertemente correlacionados al tamaño uterino preoperatorio y la presencia o ausencia de anemia. (8)

En pacientes jóvenes con problemas de esterilidad o infertilidad con grandes miomas sintomáticos, la miomectomía ha sido abocada como modalidad de tratamiento para la conservación del útero. Sin embargo, se reporta hemorragia en el 18%, morbilidad febril posoperatoria en un 28% y necesidad de transfusión sanguínea trans y postoperatorio no autóloga en un porcentaje elevado, lo cual hace a la miomectomía un procedimiento no libre de complicaciones, con posibilidades de lesión inadvertida a otros ór-

ganos y con formación de adherencias como resultado de la cirugía. (2,9)

Mujeres con miomectomías indicadas tienen recurrencia entre un 15 a 45 %, de operación repetitiva un 10% y de histerectomía subsecuente de un 25% de las pacientes. (2,5)

Por las dificultades inherentes a la extirpación quirúrgica, - la investigación de métodos alternativos ha comenzado. Por lo - tanto, en base a las investigaciones que establecen la hipótesis de que los miomas son estrogendependientes para mantener o inducir su crecimiento (1,2,5,9), la inducción de un estado de hipostrogenismo, por la disminución de la secreción de gonadotropinas e inducción de reposo ovárico tendrían como efecto una falta de estimulación al leiomioma y disminuir el tamaño del mismo. - (2,7-17)

Se ha utilizado tratamiento endocrinológico con medroxiprogesterona, testosterona y danazol sin resultados satisfactorios. Filicori y colaboradores introducen en 1983 al manejo médico de - la miomatosis uterina, los análogos de la hormona liberadora de - gonadotropinas logrando una desensibilización de la hipófisis - produciendo un hipogonadismo farmacológico y reversible. (12)

Coutinho empleó en 1981 un potente antiestrógeno y antiprogéstano 19-Noresteroides denominado Gestrinona, ocurriendo una reducción del tamaño de los tumores así como atrofia endometrial. - (10,11,18,19)

Los análogos del GnRH son moléculas modificadas del decapeptido original por sustitución de un aminoácido de la cadena original por otro en las posiciones 1,3,6,7,9 con lo cual se -

incrementa su potencia hasta 200 veces y su vida media es prolongada. La síntesis del primer agonista se realizó en 1972 a lo cual le siguió el desarrollo de nuevas drogas con potencial amplio de aplicaciones terapéuticas en ginecología. Sus indicaciones actuales son para el tratamiento de la endometriosis, mastopatía fibroquística, anticoncepción, ovarios poliquísticos, Ca prostático (hombres), para ciclos de estimulación ovárica controlada en fertilización asistida y miomatosis uterina. Existen diferentes drogas denominadas Histerelina, Buserelina, Nafarelina, Triptorelina, Decapeptyl, Goserelina, Leuprolide, etc. Se administran por vía nasal, subcutánea e intramuscular. (2,8) Actúan produciendo hipogonadismo hipogonadotrópico farmacológico y reversible por medio de Down regulation, específicamente para el manejo de la miomatosis uterina.

Se menciona que la media de disminución de volumen uterino - después de 6 meses de tratamiento con análogos del GnRH tiene un rango del 52 al 77% dependiendo proporcionalmente al grado de hipoposterogenismo logrado. (13)

Muchos estudios sugieren que el tratamiento a 3 meses es necesario para lograr una reducción máxima del tamaño uterino, con producción de hipoposterogenismo, anovulación y amenorrea, logrado principalmente por vía subcutánea e intramuscular e insatisfactoriamente por vía nasal. (2,7,9) Se demuestra que los niveles más bajos de estradiol durante la terapia están correlacionados con una gran reducción del volumen uterino, además de los niveles de FSH y LH. El número de receptores estrogénicos decrece durante la fase postovulatoria y es alta durante la fase folicular; por lo -

tanto los receptores de estrógeno y progesterona son más numerosos en los miomas submucosos que en los subserosos. Esto ha llevado a la hipótesis de que los miomas submucosos pueden responder mejor a la terapia con agonistas del GnRH que los miomas subserosos. El efecto de ellos sobre los miomas es disminuir el tamaño celular y la matriz intracelular pero sin cambios en el número de las células. Por lo tanto, es esperado que después de la suspensión del tratamiento pueda ocurrir crecimiento rápido de los miomas a su tamaño anterior al tratamiento 3 a 4 meses después (2,8, 20).

La seguridad y el perfil a los efectos secundarios de los agonistas del GnRH parecen estar relacionados a la inducción del estado de hipoenestrogenismo.

La amenorrea inducida puede permitir un incremento en las concentraciones de hemoglobina y puede permitir a las pacientes una donación de sangre para posible transfusión autóloga trans o posoperatoria (7). Las ventajas de utilización de agonistas del GnRH como adyuvante preoperatorio para histerectomía y/o miomectomía, por la disminución del tamaño uterino, es que se pueden seleccionar casos para realizarse histerectomía por vía vaginal, una aportación que disminuye a la mitad la morbilidad comparada con la histerectomía abdominal. En los casos donde la histerectomía abdominal sola es posible, un útero pequeño puede permitir al cirujano el usar incisión Pfannenstiel, la cual es más resistente que la incisión media vertical; además puede disminuir la pérdida sanguínea transoperatoria y facilitar la localización y la división de los pedículos vasculares, visualización del uretero pél-

vico, disminuyendo así potencialmente la morbilidad operatoria. -
(8,14-16)

Las ventajas potenciales del uso de agonistas del GnRH preoperatoria se resumen en la tabla 1.

Los efectos colaterales con tratamiento a corto y largo plazo con agonistas del GnRH consisten en síntomas vasomotores (bochornos), insomnio, cefalea, resequedad vaginal y una potencial resorción rápida de hueso que puede condicionar osteoporosis. Se ha utilizado medroxiprogesterona como terapia sustitutiva durante el tratamiento con agonistas del GnRH disminuyendo significativamente la ocurrencia de bochornos, pero sin lograr una disminución del volumen de la miomatosis satisfactoria, - siendo menor del 14%. (13-15) Los estudios sugieren que la concentración de estrógenos requeridos para reducir los bochornos y proteger contra la pérdida ósea puede ser menor que la concentración necesaria de estradiol para causar incremento de los miomas.

Se propone hipotéticamente 3 zonas de estrógenos que corresponden a los diferentes umbrales requeridos para el crecimiento o mantenimiento de varios tejidos estrogendependientes.

La zona A comprenden concentraciones típicas de estradiol, - vistas a través del ciclo menstrual de mujeres premenopáusicas. - Las concentraciones de estrógeno en este rango puede soportar el crecimiento y mantenimiento de tejidos estrogendependientes - (mioma, hueso). En la zona C, los niveles estradiol están en el - rango postmenopáusico, similar a las concentraciones de estrógeno después de la supresión gonadal en el tratamiento de agonistas -

del GnRH. Las concentraciones de estrógeno en este rango no pueden soportar el crecimiento del tejido y de hecho, llevan a la regresión de muchos tejidos estrogendependientes y la presencia de síntomas de hipoestrogenismo. En la zona B, los niveles de estradiol son de alguna manera altos que los niveles de castración y son similares a aquellos encontrados en la fase folicular temprana. Las concentraciones de estrógeno en este rango pueden ser altas aún para mantener la integridad de algún tejido estrogendependiente (hueso) mientras causa regresión en otros (miomas). La meta del tratamiento de retroalimentación con hormonas agonistas del GnRH deberá ser primero el control del proceso de enfermedad dependiente de estrógeno por inducción de un estado hipogonadal. Luego, después que el hipoestrogenismo ha sido alcanzado y la actividad de la enfermedad ha sido controlada, pequeños incrementos de estrógeno, progestágeno o ambos pueden ser retroalimentados con el intento de reducir bochornos y pérdida de hueso sin causar reinicio del crecimiento miomatoso. Por estrategia el clínico podrá intentar mantener la concentración de estrógenos dentro la zona B, la ventana terapéutica. (Diagrama 1)

(8)

Además de los efectos colaterales el tratamiento con análogos del GnRH han reportado complicaciones en dos casos de pacientes con miomas uterinos y esterilidad, tratadas con triptorelina, las cuales presentaron sepsis como consecuencia de la expulsión del mioma necrótico a través del canal cervical, asociándose a la sepsis la E. coli. Durante el tratamiento con el análogo, la disminución del tejido uterino normal puede exceder al tejido mio-

TABLA 1. AVANCE POTENCIAL DE TRATAMIENTO CON GnRHa

REDUCE LA VASCULARIDAD

- Reduce metrorragia
- Incrementa Hb y Fe
- Donación autóloga
- Menos pérdida de sangre operatoria
- Reduce riesgo de transfusión
- Reduce riesgo de hepatitis

TECNICA OPERATORIA

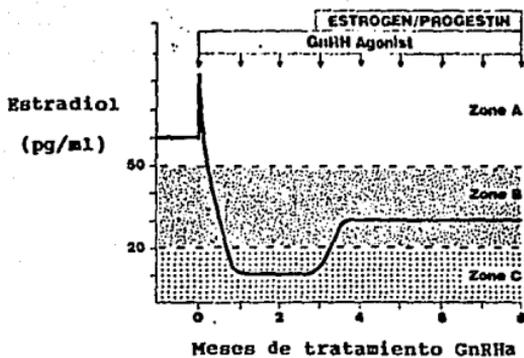
- Histerectomía menos difícil
- Operatoria laparoscópica mas fácil
- Incisiones pequeñas
- Menos trauma tisular
- Menos riesgo de lesión
- Incisión Pfannenstiel posible
- Histerectomía vaginal posible

INTEGRIDAD DE LA CAVIDAD UTERINA

- Abordaje histeroscópico
- Evitar la cavidad uterina

Fuente: Am J Obstet Gynecol 1992;Vol 166, pag. 749.

DIAGRAMA 1.



Fuente: Am J Obstet Gynecol 1990;163,1118.

matoso necrótico, resultando en la protrusión del mioma y sepsis subsecuente; por lo tanto, cuando este tratamiento conservador es elegido para la miomatosis, un examen cuidadoso y la localización de los miomas por histeroscopia y/o ultrasonografía es necesaria.

Las pacientes deberán estar seguidas de cerca para prevenir - esta complicación infecciosa (21).

También se ha reportado hemorragia vaginal asociada a degeneración de mioma submucoso durante el tratamiento con acetato de - leuprolide durante la 6ª a 10ª semanas de tratamiento, observándose degeneración hialina con necrosis y hemorragia representando el 2% del total de todas las pacientes tratadas con leuprolide - (22).

La gestrinona es un derivado triénico de la 19-Nortestosterona caracterizada por la presencia de 3 dobles ligaduras conjugadas - en las posiciones 4, 9 y 11; de un grupo etinilo en el C17 y de - un grupo etilo en C13. Se biotransforma por hidroxilación, siendo activa por sí misma y no por intermedio de sus metabolitos.

La gestrinona tiene acción antiprogesterona sobre el endometrio en donde se opone a la acción de la progesterona a nivel tisular, celular y nuclear; sobre el eje hipotálamo-hipófisis, en - donde impide el pico de LH y limita la liberación de gonadotropinas y conserva en un nivel basal de FSH y de LH idéntico al que se constata al principio y al final del ciclo, manteniendo una - actividad ovárica sin inducir desarrollo folicular (inhibición de esteroidogénesis ovárica). Se observa una disminución del nivel sérico de estradiol en 50% y de progesterona en 70% (19).

Las indicaciones de uso son la anticoncepción, la endometriosis y la miomatosis uterina. En éste último punto, la decisión de utilizarla como un tratamiento para los miomas uterinos, fué basada en la observación del útero de pacientes tratadas con gestrinona como un contraceptivo, llevándoles a una marcada reducción en el volumen uterino con atrofia endometrial (10,11).

La administración de gestrinona se puede realizar por vía oral 2 o 3 veces por semana y por vía vaginal con la misma dosis que se utiliza oralmente (5 a 7.5 mg. por semana).

El promedio de reducción del volumen uterino posterior al tratamiento promedio de 6 meses es de 70 a 80% aproximadamente (10,11,18). En pacientes con miomas sintomáticos el 52% de ellos logró amenorrea antes de completar el 2º mes de tratamiento y el 95% estaba en amenorrea al 4º mes de tratamiento (11).

La declinación en el porcentaje de regresión del tamaño uterino y de las masas miomatosas cuando el tratamiento es extendido más allá de los 6 meses, sugiere que los receptores de estrógeno y progesterona están depletados por el tratamiento con gestrinona; la interrupción del tratamiento por uno o dos meses puede ser necesario para permitir al estrógeno restaurar los receptores de estrógeno y progesterona.

La información obtenida ha mostrado que muchas pacientes se han beneficiado a partir del tratamiento, no sólo por la reducción del volumen uterino, sino también por la supresión de la hemorragia y el dolor asociados con la hipertrofia uterina. Los efectos secundarios asociados con el tratamiento con gestrinona incluyen seborrea y acné, que afecta a muchas pacientes. Estos -

síntomas tienden a disminuir durante el 2º año del tratamiento, - este descenso en la incidencia de los efectos secundarios puede - reflejar insensibilización de ambos receptores de estrógeno y andrógeno, siendo también reducido el porcentaje en la disminución uterina durante el 2º año de tratamiento. (10,11,18).

Los datos a partir de los estudios clínicos con gestrinona indican que el manejo clínico de los miomas con esta droga provee - alivio de los síntomas y permite posponer una intervención quirúrgica a un período cuando la paciente pueda haber mejorado su - condición clínica general. Esto indica que las miomectomías en - pacientes tratadas con gestrinona son sencillas al realizarse, - porque la hemorragia perioperatoria es reducida y el útero llega a ser de fácil manejo para el cirujano.

Aunque la terapia con gestrinona presenta efectos colaterales, ésta es bien aceptada; algunas pacientes han usado la droga por - algunos años sin evidencia de efectos nocivos. La razón de ésta - tolerancia probablemente radica en el hecho que mientras la gestrinona lleva a una supresión del pico de LH, esto permite una - moderada secreción de gonadotropinas suficiente para sostener el 50% de la producción basal de estrógeno. Esta ausencia de los - picos de LH y estrógeno causa anovulación, amenorrea y estrógenos bajos en el nivel receptor sin caída de los niveles esteroides a tal grado que se produce "menopausia artificial" (11).

Mujeres tratadas con gestrinona pueden cursar con seborrea, - acné, ganancia de peso, dolor muscular y articular, y ronquera, - pero no sólo estos efectos son rápidamente reversibles después de la discontinuación del tratamiento, sino que ellas pueden estar -

controladas con dieta baja en calorías y el uso de inhibidores de prostaglandinas. (11)

Se describe también que pacientes anémicas bajo tratamiento - tuvieron un incremento moderado en los valores de hemoglobina y - hematócrito sin tener tratamiento sustitutivo alguno. (11,18)

Los efectos del tratamiento a largo plazo con gestrinona en los lípidos sanguíneos y en la densidad del hueso se encuentran - en proceso de investigación y esos resultados son esperados para indicar que la gestrinona puede ser usada con seguridad como un tratamiento a largo plazo de enfermedad uterina crónica. (18)

OBJETIVOS

- 1) Valorar la utilidad del tratamiento médico (análogos del GnRH y Gestrinona) en la miomatosis uterina en cuanto a disminución del volumen uterino y sangrado.
- 2) Comparar las reacciones adversas presentes en ambos esquemas - de tratamiento.

M A T E R I A L Y M E T O D O

El presente estudio se realizó de agosto de 1991 a julio de 1992, en el servicio de Reproducción Humana de la Coordinación de Ginecología y Obstetricia del C. H. 20 de Noviembre, I.S.S.S.T.E. en México, D.F.

Se estudiaron a 12 pacientes con diagnóstico de miomatosis uterina, en edad reproductiva, con deseo de conservación de la función uterina y que aceptaran el tratamiento médico.

Al ser admitidas a estudio, se recabaron datos de importancia por medio de una hoja de recolección de datos (anexo I) diseñada para el estudio, y aleatoriamente se dividieron en 2 grupos denominados Grupo A y B. Inmediatamente se realizó una valoración ultrasonográfica inicial para determinar el volumen uterino utilizando la fórmula para la determinación del volumen de la elipse expresada como $(4/3) (3.1416) (R-I) (R-II) (R-III)$ en donde R representa el radio de longitud, ancho y espesor, respectivamente. Se utilizó un equipo de ultrasonido marca Toshiba Sonolayer Salt-77-B, de tiempo real con transductor de 3.75 MHz, efectuado por un sólo investigador. Al grupo A se administró ACETATO DE LEUPROLIDE DE DEPOSITO 3.75 mg. I.M. cada mes, por 6 meses. Al grupo B GESTRINONA 2.5 mg. V.O. 3 veces a la semana por 6 meses. Al término del período de tratamiento se realizó nueva valoración ultrasonográfica para determinar el volumen uterino final. Durante el estudio se estuvo vigilando de la sintomatología y comportamiento clínico de la paciente. El análisis estadístico se realizó al final del tratamiento en base a promedios, porcentajes desviación estándar y comprobación estadística por medio de la t -

de Student para comparación de promedios entre 2 grupos.

Se utilizaron los siguientes criterios:

- CRITERIOS DE INCLUSION -

- Pacientes con miomatosis uterina en edad reproductiva.
- Pacientes que deseen conservación de la función uterina.
- Pacientes que acepten tratamiento médico.

- CRITERIOS DE EXCLUSION -

- Pacientes con idiosincrasia conocida a los fármacos empleados.
- Pacientes que no acepten participar en el estudio.

- CRITERIOS DE ELIMINACION -

- Pacientes que abandonen el tratamiento.

RESULTADOS

El estudio se realizó con 12 pacientes en edad reproductiva, - con diagnóstico de miomatosis uterina, con deseo de conservación de la función uterina y que aceptaran tratamiento médico. Divididas aleatoriamente en 2 grupos de 6, al grupo A se le administró Acetato de Leuprolide de depósito 3.75 mg. I.M. cada mes y al grupo B Gestrinona 2.5 mg. V.O. 3 veces por semana, por un período - de 6 meses ambos.

La edad promedio de las pacientes del grupo A fué 31.16 (± 2.9) años y del grupo B 32.66(± 1.9) años. (Tabla I)

El ciclo menstrual promedio de las pacientes del grupo A fué - de 27.8(± 1.60) días y del grupo B 26.6(± 3.20) días; con una duración de la regla en días de 5.83(± 1.8) en el grupo A y de 9.16 - (± 3.60) del grupo B. (Tabla I)

En ambos grupos, las pacientes tuvieron antecedente de esterilidad primaria e infertilidad, identificándose de manera de global 5 pacientes con esterilidad primaria, 4 con infertilidad - y 3 sin deseo de embarazo.

El total de gestaciones en ambos grupos fué de 5 con ocurrencia de abortos. (Tabla I)

En la tabla II, se expresa las manifestaciones clínicas encontradas en ambos grupos de estudio. En el grupo B, el sangrado - profuso y la dismenorrea fueron los predominantes con 5 y 4 pacientes, representando el 83.5% y el 66.6%, respectivamente. Del grupo A, predominó la dismenorrea y la presión pélvica, encontradas en 3 pacientes, cada una con el 50%, respectivamente. Solo una paciente del grupo A cursó asintomática.

La tabla III expresa el volumen uterino inicial y final de cada grupo después del período de tratamiento. El grupo A tuvo un volumen inicial de 297.9(\pm 75.3) cc. y el grupo B de 465.6(\pm 254.8) cc. con una $p > 0.08$ NS la diferencia entre ambos volúmenes por mayor desviación estándar del grupo B. El volumen final del grupo A fué de 100.1(\pm 61.3) cc. con una reducción de 117.8(\pm 48.9) cc. representando el 40% de reducción de volumen inicial, con una $p < 0.005$ S. El grupo B tuvo 183.1(\pm 61.9) cc. de volumen final con una diferencia de 282.5(\pm 211.2) cc. con una reducción del 60% con respecto al volumen inicial con una $p < 0.05$ S. (Fig. 1)

Ambos decrementos del volumen uterino se acercan a lo reportado a la literatura, tanto para el leuprolide como para la gestri- nona.

Se observó un incremento de las cifras de hemoglobina en ambos grupos, siendo más significativo en el grupo B con 2.7(\pm 1.8) - gr/dl. (Tabla IV)

La tabla V, demuestra los efectos secundarios presentados por ambos grupos. En el grupo A los efectos colaterales estuvieron - manifiestos por bochornos, dispareunia y cefalea, característicos en pacientes que cursan con hipoestrogenismo. Efectos androgénicos leves estuvieron presentes en las pacientes del grupo B, relacionados por el medicamento administrado. Los efectos manifestados por ambos grupos son los esperados por el tipo de droga administrada para la terapia. (Fig. 2)

En cuanto al incremento de peso experimentado por casi todas - las pacientes (ambos grupos), se observó incremento en promedio - de 2.6 Kg. en el grupo B (100% de pacientes), esperado a la tera-

pia administrada; no así con el grupo A pues no se reporta modificación del peso o en ocasiones disminución del mismo. (Tabla VI)

Todas las pacientes experimentaron amenorrea y mejoría de los síntomas referidos así como aparición de los efectos colaterales entre el 2º al 4º mes de terapia.

TABLA I. DATOS DEMOGRAFICOS.

	GnRHa	GESTRINONA
Número.	6	6
Edad (años).	31.16(+2.9)	32.66(+1.9)
Ciclo Menstrual (días).	27.8(+1.60)	26.6(+3.20)
Duración regla (días).	5.83(+1.8)	9.16(+3.60)
Gestas (No.)	0.83(+1.32)	0.83(+1.32)
Abortos (No.)	0.83(+1.32)	0.83(+1.32)
Volumen Uterino (cc.)	297.9(+75.3)*	465.6(+254.8)*

*p > 0.08 NS

TABLA II. MANIFESTACIONES CLINICAS.

SINTOMAS	GnRHα	GESTRINONA
METRRORRAGIA	1 (16.6%)	5 (83.3%)
DISMENORREA	3 (50%)	4 (66.6%)
DOLOR PELVICO	2 (33.3%)	1 (16.6%)
PRESION PELVICA	3 (50%)	1 (16.6%)
CONSTIPACION	1 (16.6%)	1 (16.6%)
TRASTORNOS URINARIOS	2 (33.3%)	0 (0%)
ASINTOMATICAS	1 (16.6%)	0 (0%)

TABLA III. REDUCCION DEL VOLUMEN UTERINO.

VOLUMEN (cc.)	GnRHa	GESTRINONA
INICIAL	297.9(+75.3)	465.6(+254.8)*
FINAL	180.1(+61.3)	183.1(+ 61.9)
DIFERENCIA	117.8(+48.9)&	282.5(+211.2)**
PORCENTAJE	40%	60%

*p > 0.08 NS

&p < 0.005 S

**p < 0.05 S

VOLUMEN UTERINO

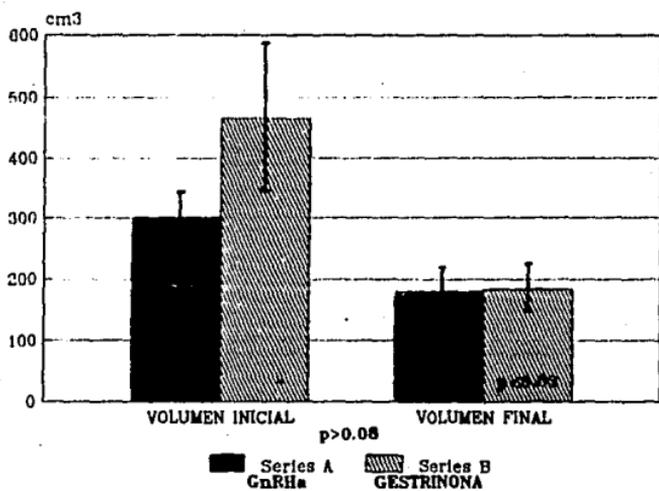


Fig. 1.

TABLA IV. INCREMENTO DE HEMOGLOBINA.

HEMOGLOBINA(gg/dl)	GnRHa	GESTRINONA
INICIAL	13.25	10.6
FINAL	14.16	13.6
DIFERENCIA	0.91(+0.78)	2.7(+1.8)

TABLA V. EFECTOS SECUNDARIOS.

SINTOMA	GnRHa	GESTRINONA
ACNE	0 (0%)	2(33.3%)
AUMENTO DE PESO	4(66.6%)	6 (100%)
BOCHORNOS	6 (100%)	0 (0%)
CEFALEA	3 (50%)	3 (50%)
CAMBIOS DE VOZ	0 (0%)	1(16.6%)
DISPAREUNIA	4(66.6%)	0 (0%)
HIRSUTISMO	0 (0%)	1(16.6%)
NERVIOSISMO	1(16.6%)	0 (0%)

EFFECTOS SECUNDARIOS

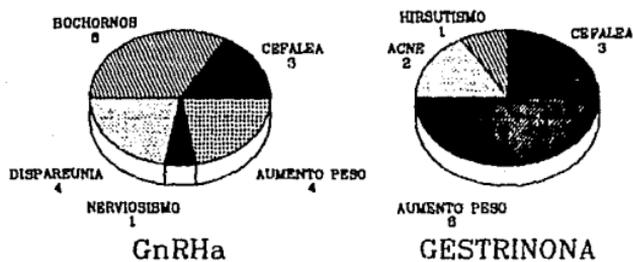


Fig. 2.

TABLA VI. INCREMENTO DE PESO.

PESO (Kg)	GnRHa	GESTRINONA
INICIAL	55.9	59.1
FINAL	57.3	61.7
DIFERENCIA	1.4(+1.5)	2.6(+1.4)

D I S C U S I O N

La miomatosis uterina es una enfermedad frecuente en la mujer en edad reproductiva, de sintomatología y gravedad variable y frecuentemente asociada a esterilidad e infertilidad; factores que crean controversia en el clínico. De manejo quirúrgico casi exclusivo, la experiencia y la búsqueda de nuevas alternativas para evitar procedimientos invasivos, expresa el deseo de establecer un manejo médico de este problema.

En base a lo anterior, los resultados obtenidos en nuestra investigación, se aproximan a lo reportado por los autores consultados.

El grupo de pacientes estudiadas presentaron un promedio de edad global de 31.9 años, lo cual concuerda con lo referido en la literatura (1).

Se encontró una asociación de miomatosis uterina y problemas reproductivos (esterilidad e infertilidad) en el 75% de las pacientes estudiadas, lo cual es mayor a lo reportado por Buttram del 27% a esterilidad y 41% a aborto espontáneo,, sin embargo, analizando de manera global estos porcentajes suman 68%, lo cual se aproxima a lo observado (1).

De la sintomatología referida por las pacientes se observó que el sangrado uterino anormal fué manifiesto en el 50% de ellas, cifra superior a lo descrito del 30% (1).

De las misma manera la dismenorrea, dolor y presión pélvicos y síntomas relacionados con interferencia a órganos vecinos como constipación y trastornos urinarios, con una frecuencia menor concordando por lo reportado por Buttram (1).

De todas las pacientes del grupo de estudio sólo 1 cursó asintomática, representando el 16.6% del total, de acuerdo a lo reportado.

La finalidad del tratamiento médico radica en la inquietud de establecer un manejo ideal de las pacientes, sobre todo en aquellas que cursan con problemas reproductivos donde una cirugía podría incrementar el problema de esterilidad. Basándose en el estado dependiente de estrógeno del leiomioma, la inducción de hipoeestrogenismo, controlado y reversible, es la base de la terapia farmacológica, punto de partida del presente trabajo (2,10)

El ambiente de hipoeestrogenismo inducido en nuestras pacientes después de 6 meses de tratamiento, proporcionó una reducción del volumen uterino del 40% con tratamiento a base de Acetato de Leuprolide y del 60% con Gestrinona, significativas ambas disminuciones por una $p < 0.005$ y $p < 0.05$, respectivamente; sin diferencia estadística entre ambos grupos manifestada por una $p > 0.08$.

Estos resultados, se acercan a lo descrito por Friedman del 52 al 77% con el tratamiento con Acetato de Leuprolide (13) y de lo reportado por Coutinho del 70 al 80% con Gestrinona (10,11,18)

Ambos tratamientos mejoraron las condiciones clínicas de las pacientes proporcionándoles amenorrea y disminución de los síntomas entre el 2° y 4° mes de terapia, similar a lo descrito por Coutinho y Friedman (11,13). Subsecuentemente a la amenorrea se aprecia un incremento en las cifras de hemoglobina sérica en promedio de 1.8 gr/dl.

Los efectos colaterales que presentaron las pacientes se relacionaron con hipoeestrogenismo en el grupo A y de androgenización

leve en el grupo B, predominando en el primer grupo la sintomatología vasomotora (bochornos), dispareunia y leve incremento de peso en algunas pacientes lo cual no concuerda. En el grupo B se presentó en mayoría el aumento de peso, cambios de voz y acné.

Todos estos efectos son esperados en estas pacientes que en caso de ser severos ameritan tratamiento y concuerda con lo reportado en la literatura. (11,13)

CONCLUSIONES

- 1) Parece ser que el manejo farmacológico de la miomatosis uterina es de utilidad en cuanto a la reducción del volumen uterino y mejoría de la sintomatología propia de la enfermedad.
- 2) Esta terapia tiende a mejorar las condiciones clínicas de las pacientes por erradicación del sangrado, disminución de los síntomas e incremento de la hemoglobina sérica sin necesidad de tratamiento suplementario.
- 3) El manejo clínico de los efectos colaterales, sin perder el efecto terapéutico de los medicamentos administrados, podría justificar el manejo a largo plazo de la enfermedad uterina crónica.
- 4) Tanto la gestrinona como el acetato de leuprolide reportaron disminución cercana a lo reportado en la literatura.
- 5) Esta terapia abre las puertas a un manejo conservador no invasivo en pacientes con esterilidad e infertilidad.
- 6) Tanto la gestrinona como los análogos del GnRH comparten las mismas indicaciones de uso en el manejo médico de la miomatosis uterina sobre todo en pacientes que en un futuro serán intervenidas quirúrgicamente, con mejores condiciones clínicas.

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

NOMBRE:

EDAD:

RITMO MENSTRUAL. CICLO:

DIAS:

ESTERILIDAD: años.

INFERTILIDAD: años.

Deseo de embarazo: _____.

GESTAS: PARA: ABORTOS: CESAREAS: ECTOPICOS:

FACTORES DE ESTERILIDAD:

ASINTOMATICAS:

DOLOR ABDOMINAL BAJO.

PRESION PELVICA:

DISMENORREA:

TRASTORNOS URINARIOS:

CONSTIPACION:

METRORRAGIAS:

OTROS:

ULTRASONOGRAFIA INICIAL:

ULTRASONOGRAFIA FINAL:

PESO INICIAL:

HEMOGLOBINA INICIAL:

PESO FINAL:

HEMOGLOBINA FINAL:

MEDICAMENTO ADMINISTRADO:

GRUPO ASIGNADO:

EFFECTOS SECUNDARIOS PRESENTES:

RECOPILO: _____.

A N E X O I

B I B L I O G R A F I A

- 1) BUTTRAM VC, REITER RC.
Uterine leiomyomata: Etiology, symptomatology and management. Fertil Steril 1981;36,pag.433-45.
- 2) ADAMSON GD.
Treatment of uterine fibroids:Current findings with GnRH agonists. Am J Obstet Gynecol 1992;166,746-51.
- 3) FARBER M, etal.
Estradiol binding by fibroid tumors and normal myometrium. Obstet Gynecol 1972;40,479-86.
- 4) PERSAUD V, ARJOON PD.
Uterine leiomyoma: incidence of degenerative change and a correlation of associated symptoms. Obstet Gynecol 1970;35, 432-35.
- 5) BABAKNIA A, ROCK J, JONES H.
Pregnancy success following abdominal myomectomy for infertility. Fertil Steril 1978;30,644-7.
- 6) MATTINGLY RF, THOMPSON JD.
Leiomiomas uterinos, en Ginecología Operatoria de Te Linde, 6ª edición, 1985, Editorial El Ateneo, 172-219.
- 7) FRIEDMAN AJ, BARBIERI RL, BENACERRAF BR, SCHIFF I.
Treatment of leiomyomata with intranasal o subcutáneo leuprolide, a GnRH agonist. Fertil Steril 1987;48,560-4.
- 8) FRIEDMAN AJ, LOBEL SM, REIN MS, BARBIERI RL.
Efficacy and safety considerations in women with uterine leiomyomas treated with GnRH agonists: The estrogen treshold hypothesis. Am J Obstet Gynecol 1990,163,1114-9.

- 9) CODDINGTON CH., et al.
Long-acting GnRH analog used to treat uteri. Fertil Steril - 1986;45,624-9.
- 10) COUTINHO EM.
Conservative treatment of uterine leiomyomas with the antiestrogen, antiprogestosterone R-2323. Int J Gynecol Obstet 1981;19 357-60.
- 11) COUTINHO EM.
Gestrinone in the treatment of myomas. Acta Obstet Gynecol - Scand Suppl. 1989, 150, 39-46.
- 12) FILLICORI M, HALL DA, LOUGHLIN JS, RIVIER J, VALE W.
A conservative approach to the management of uterine leiomyoma: pituitary desensitization by a luteinizing hormone-releasing hormone analogue. Am J Obstet Gynecol 1983,147,726.
- 13) FRIEDMAN AJ, BARBIERI RL, DOUBILET PM, FINE C, SCHIFF I.
A randomized, double-blind trial of a GnRH agonist (leuprolide) with or without medroxyprogesterone acetate in the treatment of leiomyomata uteri. Fertil Steril 1988,49,404-9.
- 14) FRIEDMAN AJ, HARRISON-ATLAS D, BARBIERI RL, BENCERRAF B.
A randomized, placebo-controlled, double-blind study evaluating the efficacy of leuprolide acetate depot in the treatment of uterine leiomyomata. Fertil Steril 1989, 51,251-6.
- 15) FRIEDMAN AJ .
Treatment of leiomyomata uteri with short-term leuprolide followed by leuprolide plus estrogen-progestin hormone replacement therapy for 2 years: a pilot study. Fertil Steril 1989, 51,526-8.

- 16) FRIEDMAN AJ, REIN MS, HARRISON-ATLAS D, GARFIELD JM.
A randomized, placebo controlled, double blind study evaluating leuprolide acetate depot treatment before myomectomy. Fertil Steril, 1989, 52, 728-733.
- 17) FRIEDMAN AJ, HOFFMAN DI, COMITE F, BROWNELLER RW, MILLER JD.
Treatment of leiomyomata uteri with leuprolide acetate depot: A double-blind, placebo-controlled, multicenter study. Obstet Gynecol, 1991; 77, 720-5.
- 18) COUTINHO EM, GONCALVES MT.
Long term treatment of leiomyomas with gestrinone. Fertil - Steril, 1989; 51, 939-46.
- 19) ERNY R, MILLIET E.
Traitement des fibromes uterins par les analogues du LH-RH et la gestrinone. Rev. Fr. Gynecol Obstet, 1990; 85, 73-7.
- 20) UDAHAYYA NB, DODDY MC, GOOGE PB.
Histopathological changes in leiomyomata treated with leuprolide acetate. Fertil Steril 1990, 54, 811-4.
- 21) ELLENBOGEN A. et al.
Complication of triptorelin treatment for uterine myomas. Lancet 1989, July 15, 167-8.
- 22) FRIEDMAN AJ.
Vaginal hemorrhage associated with degenerating submucous - leiomyomata during leuprolide acetate treatment. Fertil Steril 1989, 52, 728-33.