

1/213
6
29

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POST-GRADO
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO LA RAZA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

"MANEJO DE LA MIOMATOSIS UTERINA CON EL
ANALOGO ANTAGONISTA DE LH-RH:
SB-75 Cetrorelix"

TESIS DE POST-GRADO
PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN
ENDOCRINOLOGIA Y NUTRICION
P R E S E N T A :
DRA. NEIDA MILDRED MACEDO TEJEDA



DIRECTOR DE TESIS: DRA. RAQUEL BAÑUELOS ALVAREZ
DR. DAVID GONZALEZ BARCENA

MEXICO, D. F.

FEBRERO 1996

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



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 esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

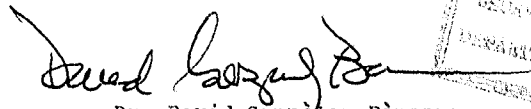
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

"MANEJO DE LA MIOMATOSIS UTERINA CON EL ANALOGO

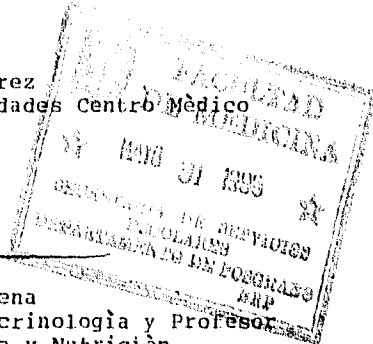
ANTAGONISTA DE LH-RH: SB-75 Cetrorelix"

Director de tesis:

Dra. Raquel Bañuelos Alvarez
Endocrinólogo, Hospital de Especialidades Centro Médico
La Raza. IMSS.



Dr. David González Bárcena
Jefe del Departamento Clínico de Endocrinología y Profesora
Titular del curso de Endocrinología y Nutrición
Hospital de Especialidades Centro Médico La Raza
IMSS.



HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO LA RAZA
DEPT. CLINICO DE ENDOCRINOLOGIA



VoBo.

Dr. Arturo Robles Páramo
Jefe de Educación Médica e Investigación
Hospital de Especialidades Centro Médico La Raza
IMSS

México, D.F. Febrero de 1996.

DEDICATORIAS

A Dios, por darme vida y salud, por permitirme lograr mis metas y sobre todo, por la familia en que me permitió crecer.

A mis padres, Alexis y Javier, quienes construyeron mis cimientos mas fuertes y son mi principal ejemplo a seguir, a quienes debo todo lo que soy. Con todo mi cariño y admiración.

A Leoncio, mi esposo y amigo, quien impulsa diariamente mi vida y me regala su ayuda, paciencia y amor incondicionales y a nuestro hijo, aún por nacer, quien constituye ya, una gran esperanza en el futuro.

A mis hermanos, Irma, Aidè, Lizet, Yuri y Javier, que me demuestran cariño y me apoyan siempre, y representan un motivo más de superación.

A mi madrina Aurea, por todos los cuidados y amor brindados a la familia en forma constante y a mi mami, Rosa, --- quien sigue y seguirá con nosotros siempre.

A doña Sofía y a Martha, por todo su apoyo, por brindarme desinteresadamente su casa, su amistad y cariño.

A mis tíos, tías, primos, primas, sobrinos y demás familiares, a mis amigos y amigas, por estar siempre ahí.

AGRADECIMIENTOS

A la doctora Raquel Bañuelos Alvarez, quien con su asesoría y trabajo hizo posible la realización de esta tesis.

Al doctor David González Bàrcena, quien contribuyó importantemente en mi formación como especialista y en la preparación de este trabajo.

Al doctor Adolfo Cortez Morales, mi maestro y amigo en quien siempre encontré consejo y ayuda desinteresada y a quien debo mis mayores logros en estos años de formación.

A todos los médicos de base del departamento, que con sus consejos y enseñanzas, me hicieron buscar constantemente la superación profesional y personal y en especial al doctor Mario Molina por la amistad que me concedió.

A Mary, Tere, Luis y Xico, mis compañeros residentes, quienes me apoyaron siempre y sobre todo, me brindaron su amistad sincera.

A los médicos de Endocrino-Pediatría y a los de Ginecología, por compartirnos sus conocimientos.

A Rocío, nuestra secretaria, por su entusiasmo y presencia siempre amable.

I N D Í C E

	Pàgina
Resumen	1
Introducció	3
Hipòtesis	13
Objetivos	14
Material	15
Mètode	17
Resultados	19
Tablas y gràficas	25
Discusió	44
Conclusiones	47
Bibliografia	49

RESUMEN

La histerectomía es la cirugía ginecológica más frecuente realizada en los Estados Unidos, de las cuales el 27% son realizadas por miomatosis uterina. El mioma uterino es el tumor pélvico benigno más frecuente, encontrándose hasta en 15-20% de los exámenes post-mortem, de pacientes en edad reproductiva. Aproximadamente el 20-30% ocasionan sintomatología relacionada a la miomatosis uterina y el tratamiento quirúrgico está indicado en caso de volumen uterino correspondiente a más de 12 semanas de gestación y en caso de complicaciones secundarias al mioma.

Se ha demostrado la hormonodependencia del útero y los miomas, teniéndose ya identificada la presencia de receptores para estrógenos, progestágenos, LH-RH y para factores de crecimiento, encontrándose además que en el mioma uterino, el número de receptores es mayor que en el miometrio.

Varios manejos médicos han sido utilizados con el fin de modificar el ambiente hormonal y reducir el volumen uterino - tratando de evitar la necesidad de histerectomía en las pacientes con miomatosis uterina. Entre los medicamentos utilizados se encuentran los análogos de LH-RH, teniéndose más experiencia con los agonistas.

En éste estudio se utilizó un análogo antagonista de LH-RH superpotente en pacientes pre-menopáusicas con miomatosis uterina, con el fin de disminuir los niveles de estradiol y gonado

RESUMEN

La histerectomía es la cirugía ginecológica más frecuente realizada en los Estados Unidos, de las cuales el 27% son realizadas por miomatosis uterina. El mioma uterino es el tumor pélvico benigno más frecuente, encontrándose hasta en 15-20% de los exámenes post-mortem, de pacientes en edad reproductiva. Aproximadamente el 20-30% ocasionan sintomatología relacionada a la miomatosis uterina y el tratamiento quirúrgico está indicado en caso de volumen uterino correspondiente a más de 12 semanas de gestación y en caso de complicaciones secundarias al mioma.

Se ha demostrado la hormonodependencia del útero y los miomas, teniéndose ya identificada la presencia de receptores para estrógenos, progestágenos, LH-RH y para factores de crecimiento, encontrándose además que en el mioma uterino, el número de receptores es mayor que en el miometrio.

Varios manejos médicos han sido utilizados con el fin de modificar el ambiente hormonal y reducir el volumen uterino tratando de evitar la necesidad de histerectomía en las pacientes con miomatosis uterina. Entre los medicamentos utilizados se encuentran los análogos de LH-RH, teniéndose más experiencia con los agonistas.

En este estudio se utilizó un análogo antagonista de LH-RH superpotente en pacientes pre-menopáusicas con miomatosis uterina, con el fin de disminuir los niveles de estradiol y gonado

tropinas y reducir el volùmen uterino y de los miomas, para disminuir la incidencia de histerectomias en èstas pacientes.

Se incluyeron en el estudio 14 pacientes con miomatosis uterina pre-menopàusicas, 10 de ellas con deseo de fertilidad y 4 con alteraciones menstruales [hipermenorrea]. Se aplicò el anàlogo antagonista de LH-RH vìa subcutànea durante cuando menos 12 semanas, lograndose reducciòn de los niveles de LH, FSH y estradiol desde la primera aplicaciòn , así como disminuciòn del volùmen uterino global desde el primer mes. En el grupo de deseo de fertilidad se logrò realizar miomectomìa en el 90% de las pacientes y en el grupo de pacientes con hipermenorrea se redujo en un 50% la incidencia de histerectomias. La evolucion post-tratamiento de las pacientes ha sido buena.

El SB-75 LH-RH [Cetrorelix], es considerado por todo lo mencionado, una muy buena alternativa de tratamiento para las pacientes con miomatosis uterina, sobre todo si tienen deseo de fertilidad.

INTRODUCCION

La histerectomía es la cirugía ginecológica más frecuente que se realiza en los Estados Unidos. Cada año se practican aproximadamente 650,000, de las cuales el 27% [175,000] son realizadas por miomatosis uterina, en cambio, se hacen casi 10 histerectomías por cada miomectomía en estas pacientes. La miomectomía [resección quirúrgica de miomas con reconstrucción uterina] tiene un riesgo de recurrencia del 15% [rango de 4-59%], terminando en ocasiones en histerectomía [1-6]

El mioma uterino es el tumor pélvico benigno más frecuente durante la etapa reproductiva y se ha encontrado hasta en el 15-20% de los exámenes post-mortem. La frecuencia del mioma varía en función a la edad, es muy raro antes de los 20 años y excepcional antes de la pubertad, diagnosticándose el 90% de los casos entre los 35 y 54 años de edad, apareciendo con mayor frecuencia en mujeres nulíparas o infértiles [7]. La incidencia de estos tumores es más alta en mujeres negras que en blancas.

Aunque 25% de las mujeres pueden tener miomas, solo 20-30% de ellas, presentan síntomas relacionados con los mismos: dolor abdominal, dismenorrea, hipermenorrea que puede llevar a síndrome anémico por deficiencia de hierro, sensación de presión pélvica [incremento en la frecuencia urinaria, tenesmo, estreñimiento y la percepción de tumoración pélvico-abdominal], disfunción reproductiva [pérdida gestacional y esterilidad]. Las indicaciones quirúrgicas en los miomas uterinos [miomectomía, histerectomía] se refieren en el cuadro # 1. [3].

El endometrio y miometrio dependen de estrógenos y progesterona

genos para su desarrollo y función. El miometrio esta formado -- por musculatura lisa que puede dar origen a tumores benignos, -- donde se han identificado un gran número de receptores para es-- trógenos, progesterona, prostaglandinas E y F, oxitocina y varios factores de crecimiento, en especial, el factor de creci-- miento epidèrmico [EGF]. Ya se han identificado receptores para-- EGF en músculo uterino normal [1,8].

CUADRO 1. Indicaciones para el Tx⁺ quirúrgico de los miomas uterinos.

Tamaño uterino \geq a 12 SDG*
Hemorragia, dolor o presión
↑ de volumen post-menopausia
Obstrucción ureteral
Retención urinaria
Ascitis
Torción
Degeneración, dolor abdominal agudo
Incertidumbre diagnòstica
Prolapso cervical del mioma
Pèrdida fetal y esterilidad

*SDG= Semanas de Gestación
+ Tx= tratamiento

El mioma uterino se desarrolla a expensas de fibras muscu-- lares que contienen ademàs tejido conjuntivo como elemento de -- sostèn. Ya es sabido que el crecimiento de èstos tumores depen-- de de factores hormonales, principalmente estrógenos, para los - que se han identificado receptores en el mioma y se ha observado que el número es mayor que en el miometrio y que participan en - la fisiopatología de su desarrollo. Estos esteroides endògenos - actúan translocando los receptores citoplasmáticos de la membra-- na al núcleo para su expresión genética. Los estrógenos pueden--

tener mayor efecto sobre el mioma debido al incremento relativo de los niveles de receptores estrogénicos y la disminución de los niveles para andrógenos y progesterona [9]. Un estudio realizado por Sedan et al, reportó un número incrementado de receptores para estrógenos y progestágenos en los miomas, comparados al miometrio normal en la población negra [9,10].

Un estudio reciente indica además, la presencia de sitios de unión específicos de LH-RH en leiomiomas uterinos, lo que señala un efecto directo de los analogos de LH-RH sobre este tipo de tejido [1].

Dado que el crecimiento del mioma depende de factores hormonales, principalmente estrógenos, diversos manejos han sido intentados con el fin de modificar el ambiente hormonal para inducir reducción del tamaño de los miomas sin necesidad de recurrir a procedimientos quirúrgicos. Algunos de los medicamentos utilizados con este fin se mencionan en el cuadro 2 y se comenta su efecto a continuación.

CUADRO 2. Medicamentos utilizados en miomatosis uterina.

- Progesterona
- Danazol
- Gestrinona
- Gosypol
- Análogos agonistas de LH-RH
- Análogos antagonistas de LH-RH

- PROGESTAGENOS: producen efectos degenerativos sobre el mioma uterino. Solos no disminuyen mucho el volúmen de los mis-

mos o del útero y deben ser utilizados a dosis muy altas [3,6].

- DANAZOL: su efecto se debe probablemente a las propiedades androgénicas de esta droga y a una alta actividad de aromatasa en los miomas [síntesis de estrógenos a partir de andrógenos]. Se han identificado también receptores de andrógenos en miomas uterinos, con actividad aumentada de 5 alfa-reductasa, en comparación con los del endometrio y miometrio. La reducción del volumen del mioma es de aproximadamente 20-25%. Se pueden presentar efectos colaterales como datos de androgenización [hirsutismo, acné]. [3,6].

- GESTRINONA: Es una nortestosterona 19 triénica, que comparte muchas propiedades con el Danazol. No está disponible en los Estados Unidos. Produce reducción del volumen del mioma de aproximadamente 18-27% y presenta una elevada frecuencia de efectos colaterales [47%], en su mayor parte relacionados con andrógenos [3,6].

- GOSYPOL: ha sido utilizado con elevadas tasas de reducción de estrógenos y atrofia endometrial. El 62% presenta reducción del volumen de los miomas. Sin embargo, es muy difícil dosificar y puede presentar en forma no predecible un efecto permanente sobre la función gonadal [3,6].

Idealmente el tratamiento médico de los miomas uterinos debe conseguir algunos de estos dos objetivos:

- 1.- Eliminar la necesidad de cirugía [especialmente en pacientes perimenopáusicas o con alto riesgo anestésico-quirúrgico].
- 2.- Disminuir los riesgos quirúrgicos [por ejemplo la necesidad de transfusión sanguínea]. [3,6]

HORMONA LIBERADORA DE GONADOTROPINAS [LH-RH]

La hormona LH-RH es un decapeptido hormonal que regula la producción y liberación de las hormonas luteinizantes [LH] y folículoestimulante [FSH] en los gonadotrofos de la hipófisis anterior. Es producida por un grupo de neuronas localizadas en el núcleo arqueado del hipotálamo medial basal y la región preoptica del hipotálamo ventral. Las moléculas de LH-RH se transportan a la hipófisis anterior a través del sistema porta hipotálamo-hipofisario, y con su estímulo, la hipófisis puede producir tanto FSH como LH, estableciéndose entonces la función gonadal [tejidos blanco estimulados: ovario y testículo], con la consecuente espermatogénesis en el varón y la inducción de ovulación con potencial de concepción en la mujer.

La hormona LH-RH presenta una vida media corta, de 4-12 minutos y es liberada en forma pulsátil; la frecuencia de pulsos es de aproximadamente uno por una hora durante la fase folicular del ciclo menstrual, y disminuye a uno cada tres horas después de la ovulación. Después de gonadectomía [en ambos sexos] y de la menopausia en mujeres, los pulsos se tornan mas frecuentes, casi uno por hora.

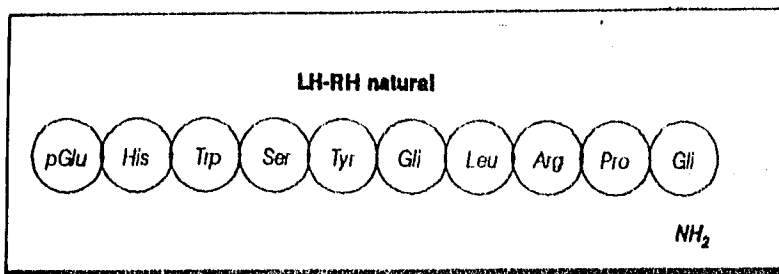


Fig. 1. Estructura esquemática de LH-RH natural.

En el año de 1971, los doctores Schally y Guillemin describieron la secuencia de los aminoácidos de LH-RH [fig 1]. Desde la identificación de la estructura de LH-RH como el decapeptido: P-Glus-His-Trp-Ser-Tir-Gli-Leu-Arg-Pro-Gli-NH₂ se han sintetizado más de tres mil análogos de LH-RH. Los aminoácidos en ambos extremos de la cadena polipeptídica se relacionan con la actividad biológica del decapeptido, en tanto que el aminoácido en la posición 6, da estabilidad metabólica al compuesto. El cambio de la Glicina [posición 6] por un D-isómero del aminoácido natural o no natural hace resistente a la molécula a la fragmentación enzimática y aumenta notablemente su vida media. Los tres primeros aminoácidos, en particular Histidina [posición 2] son sitios de activación de receptores. Con la sustitución de aminoácidos en posición 6 y 10 se han obtenido análogos AGONISTAS y al sustituir los aminoácidos 2 y 3 se han obtenido análogos ANTAGONISTAS [inhibidores]. [11]

Se han realizado estudios con análogos [agonistas y antagonistas] de LH-RH con la finalidad de inducir desensibilización de la hipófisis y disminuir la producción de LH y FSH, ocasionando bloqueo del ciclo ovárico, y por consiguiente, un aporte disminuido de hormonas esteroideas que pueden causar involución tumoral, en neoplasias hormonodependientes. [11,12]

ANALOGOS AGONISTAS DE LH-RH.

Con la administración de agonistas de LH-RH, se obtiene una reacción bifásica de gonadotropinas y esteroides gonadales, consecución inicial aguda de éstos, seguida de una fase de desensibilización sostenida, caracterizada por concentraciones bajas-

de las mismas hormonas, en aproximadamente 3 días a partir del inicio de la aplicación del medicamento. En esta reacción bifásica se producen dos efectos consecutivos:

- Fenòmeno de exacerbación o "up regulation", que consiste en la liberación de LH y FSH, con duración aproximada de 48 a 72 horas, seguida de una elevación temprana de progesterona y estrógenos.

- Fenòmeno de supresión o "down regulation", se presenta 72 horas después de la estimulación inicial y conlleva a una hipofisectomía médica [sobre el gonadotropo] reversible, secundaria a la internalización de los receptores de membrana del gonadotropo, con desensibilización homóloga del receptor y disminución directa de la síntesis y secreción de LH y FSH.

Al tratamiento crónico con agonistas de LH-RH en mujeres, se le ha denominado "ooforectomía médica", porque es posible lograr la supresión gonadal completa, pero reversible. [2,6].

Este fenómeno paradójico con la administración crónica de los agonistas, está siendo utilizado en el manejo de varios tumores hormonodependientes como el cáncer de próstata, páncreas, mama y ovario, miomatosis uterina, hiperplasia prostática benigna y de otras enfermedades hormonodependientes como la endometriosis y la pubertad precoz. [2, 11, 13-19].

Se ha demostrado la eficacia de los análogos agonistas de

de LH-RH en la miomatosis uterina reduciendo el volùmen del mioma, abatiendo de èsta forma la incidencia de histerecto--mìa en pacientes con infertilidad secundaria a miomatosis --uterina con deseos de fertilidad. La eficacia de los anàlo--gos agonistas se alcanza a corto plazo,, logrando involuciòn uterina hasta del 40-50% en las primeras 12 semanas de trata--miento continuo, teniendo la màxima pendiente de reducciòn - en las primeras 8 semanas, con efecto mayor en la semana 12, independientemente de que se haya iniciado la aplicaciòn del anàlogo agonista en la fase lùtea o folicular del ciclo mens--trual. [3].

Se han obtenido mejores resultados en miomatosis uteri--na de pequeños elementos y resultados parciales en los miomas de mayor tamaño.

En el cuadro 3 se presentan los efectos del agonista de LH-RH sobre los miomas uterinos, durante su administra---ciòn continua.

Despuès de interrumpir el tratamiento con el anàlogo ago--nista de LH-RH, hay un ràpido retorno del volùmen uterino al previo, que se presenta alrededor de la semana 12, por lo que se recomienda solo como coadyuvante quirùrgico, previo a la--miomectomìa. [1-4, 10, 19].

CUADRO 3. Efectos del análogo agonista de LH-RH sobre miomas uterinos.

- Inducción de hipoestrogenismo
- Disminución del 45-60% del volumen de miomas-útero
- Índice máximo de reducción del tamaño en las primeras 8 semanas de tratamiento
- Corrección de anemia a las 8-12 semanas de tratamiento
- Recrecimiento de los miomas al discontinuar el tratamiento
- No efecto persistente sobre el crecimiento de los miomas

ANALOGOS ANTAGONISTAS DE LH-RH.

El primer estudio clínico con análogos antagonistas de LH-RH fuè realizado en Mèxico y reportado por el Dr. González Bärce na y colaboradores en 1977 [20]. Nuevos análogos de LH-RH superpotentes libres de reacciones anafilàcticas y edematogènicas han sido sintetizados desde entonces. Los estudios in vitro e in vivo han mostrado que el análogo: Ac-D-Nal [2]-1, D-Phe [4C1]-2,--D-Pal [3]-3, D-Cit-6, D-Ala-10 [LH-Rh] [SB-75] resultò ser uno de los mäs potentes. Los estudios experimentales agudos y crònicos han mostrado que es inocuo, potente y ràpido bloqueador del eje hipotàlamo- hipòfisis-gònadas. [21-23]

La supresión de la función secretora gonadotròpica por antagonistas de LH-RH depende por completo de la ocupación de los receptores de la hormona por èstas sustancias. Debido a sucesos post-receptor, como la regeneración de receptores de LH-RH, que no es alterada por el antagonista ni se relaciona con pèrdida de

receptores, la supresión exitosa de los gonadotropos hipofisarios requiere un aporte constante de antagonista a los gonadotropos, de manera que todos los receptores de LH-RH estèn ocupados continuamente [11]. Estos análogos inducen inhibición inmediata y evitan la respuesta de liberación inicial, propia de los agonistas ["up regulation"], por lo que se puede obtener bloqueo de gonadotropinas y estradiol desde las primeras aplicaciones.

Los análogos antagonistas de LH-RH se han utilizado en mujeres climatéricas, hombres normales, pacientes con càncer de pròstata y hombres con hiperplasia prostàtica benigna, con dosis por vìa subcutànea, intramuscular o intravenosa, demostrando inhibición de los niveles sèricos de LH y FSH "dosis-respuesta" con 75, 150, 300, 600 y 1200 mcg. La màxima inhibición fuè observada entre 6 y 12 despuès de su aplicaciòn. Estos estudios han mostrado que el análogo antagonista de LH-RH es activo en humanos en dosis desde 75 mcg administrado por vìa intramuscular subcutànea e intravenosa y que la dosis ùtil en humanos adultos es de 500 mcg cada 12 horas.

En las pacientes con miomatosis uterina, la utilizaciòn del análogo antagonista de LH-RH SB-75 se puede considerar como una alternativa terapèutica para disminuir el tamaño del ùtero y disminuir la morbilidad y la necesidad de histerectomìa en estas pacientes, en quienes se podrìa utilizar como tratamiento previo a miomectomìa.

HIPOTESIS

1. El análogo antagonista de LH-RH disminuye la producción de LH y FSH, así como los niveles séricos de estradiol en comparación a antes de su administración en pacientes con miomatosis uterina, desde las primeras aplicaciones.
2. El bloqueo de gonadotropinas y estradiol inducido por el SB-75 LH-RH disminuye el tamaño del útero y de los miomas uterinos en las pacientes.
3. El manejo de la miomatosis uterina con análogo antagonista de LH-RH, disminuye la incidencia de histerectomías en las pacientes con miomatosis uterina.
4. El análogo antagonista de LH-RH SB-75 [Cetrorelix], durante su administración continua, mejora la evolución clínica de las pacientes con miomatosis uterina, disminuyendo los signos y síntomas presentes en ellas.

OBJETIVOS

1. Disminuir los niveles de FSH, LH y estradiol con la administraciòn del anàlogo antagonista de LH-RH SB-75 [Cetrorelix].
2. Disminuir el volùmen uterino y de los miomas con el bloqueo bioquímico de gonadotropinas y estradiol con SB -75 LH-RH.
3. Disminuir la frecuencia de histerectomías por diagnóstico de miomatosis uterina.
4. Mejorar la evolucion clínica al disminuir los signos y síntomas de las pacientes con miomatosis uterina - tratadas con SB-75 LH-RH [Cetrorelix].

MATERIAL

El estudio fuè realizado en el departamento clìnico de Endocrinologìa del Hospital de Especialidades del Centro Mèdico La Raza, del Instituto Mexicano del Seguro Social, en Mèxico, Distrito Federal. Se explicò a las pacientes la naturaleza y riesgos del estudio, obteniendo su consentimiento por escrito antes de iniciar el tratamiento.

Se incluyeron un total de catorce pacientes pre-menopàusicas con cuadro clìnico de miomatosis uterina, todas ellas - candidatas a histerectomìa, ya sea por las características del sangrado o por el tamaño de los miomas.

La edad promedio de las pacientes fuè de 33.93 años, \pm 1.95, con rango de 21 a 47 años. El índice de masa corporal promedio fuè de 26.21 Kg/m² \pm 0.794, con rango de 21.30 a -- 31.82.

El número promedio de embarazos previos fuè de 1.14 \pm 0.490 [rango 0-7] y el número promedio de partos previos fuè de 1.0 \pm 0.363 [rango de 0 a 5]. Los ciclos menstruales promedio de las pacientes fueron de 25.07 días \pm 0.986, con días promedio de duración de 6.14 \pm 0.573 [rango de 3-10]; el rango de los ciclos menstruales fuè de 15 a 30 días.

Las alteraciones menstruales de las pacientes fueron: hipermenorrea en 8 pacientes, proiohipermenorrea en 3 pacientes y 3 de ellas no presentaron ninguna alteración menstrual. --

Ocho de las pacientes manifestaron dismenorrea, cinco refirieron dolor pèlvico, una tuvo incremento en la frecuencia urinaria y otra presentò estreñimiento, todo èsto, previo al inicio del manejo. [Ver tabla 1].

Diez de las pacientes manifestaron deseo de fertilidad. Ninguna de ellas recibió tratamiento previo hormonal y todas fueron valoradas por Ginecología. Trece de ellas tuvieron miomas intramurales y la otra tuvo un mioma pediculado en fondo uterino.

METODO

Las pacientes fueron hospitalizadas una noche previa al inicio del tratamiento con el análogo antagonista de LH-RH, efectuándoseles una evaluación completa que incluyó los siguientes aspectos:

- 1] Dinámica Hormonal: basal, 3, 6 y 9 horas, los días 0, 1, 3 y 5 de tratamiento durante el primer internamiento y en los demás internamientos, se realizó dinámica hormonal basal y 6 horas, para determinación de FSH, LH Y estradiol.
- 2] Evaluación Clínica, interrogatorio y exploración física, -- evaluándose datos de bloqueo estrogénico como bochornos, disminución de la libido, resequedad vaginal, dispareunia, labilidad emocional.
- 3] Exámenes de laboratorio: biometría hemática, química sanguínea, electrolitos y examen general de orina.
- 4] Ultrasonido pélvico, realizándose en máquina de Ultrasonido General Electric RT 3600 y RT 3000, tiempo real Modo B, --- transductor sectorial 3.5 y 5.0 megahertz. El volumen uterino fue calculado usando la siguiente fórmula:

$$4/3 \times \pi \times R1 \times R2 \times R3.$$

Esta evaluación se les realizó a las pacientes en los --- tiempos 0, 2, 4, 8 y 12 semanas de tratamiento y a las que lo recibieron por más de 12 semanas se les continuó evaluando cada 4 semanas durante el tiempo que recibieron el medicamento [SB-75 LH-RH].

Se aplicò el anàlogo antagonista de LH-RH SB-75 [Cetrorelix] a dosis de 5 mg por vìa subcutànea cada 12 horas durante 48 horas y posteriormente a dosis de 0.800 mg [800 mcg] cada 12 horas durante por lo menos 3 meses, iniciando en la fase -- del ciclo menstrual en que se encontraban las pacientes al momento del estudio.

Cetrorelix, el anàlogo antagonista Ac-D-Nal(2) D-Phe -- (4Cl)2, D-Pal (3) 3, D-Cit6, D-Ala 10 LH-RH, fuè sintetizado y donado por Asta Mèdica, Frankfurt M., Alemania. Para inyecciòn, el anàlogo se disolviò en soluciòn de manitol al 5% y despuès fuè esterilizado en autoclave por 15 minutos a 18 PSI y 120°C. Para la inyecciòn, cada dosis se diluyò en 1 ml con 5% de manitol.

El anàlogo SB-75 LH-RH se iniciò en promedio el dia 11 - del ciclo menstrual ± 1.67 [rango 2 - 25]. A ocho pacientes en fase folicular [\bar{x} dia 6.9 ± 1.26], con rango de 2 - 12 y a seis en fase lùtea [\bar{x} dia 17.3 ± 1.69], con rango de 13 a 25.

El tiempo promedio de duraciòn del tratamiento fuè de 4.68 meses ± 0.538 con rango de 3 a 10.

RESULTADOS

Todas las pacientes presentaron sangrado transvaginal - por deprivación hormonal al iniciar el tratamiento, con inicio promedio el día 5 [\pm 1.35], después de la primera dosis - del medicamento, teniendo una duración promedio del sangrado de 7 días [\pm 1.11] en las pacientes que iniciaron el análogo en fase folicular [n=8] y de 17 días [\pm 2.36] en las pacientes que lo iniciaron en fase lútea [n=6]. Todas presentaron posteriormente amenorrea, en una hubo goteo intermitente y dos presentaron sangrado menstrual a los tres meses de manejo. En las tablas 2 y 3 se presentan los datos de las pacientes divididos en 2 grupos, el grupo de las pacientes con deseo de fertilidad y el de las pacientes que recibieron el tratamiento por problemas de sangrado.

En todas las pacientes disminuyeron los niveles de estradiol y gonadotropinas desde la primera aplicación del análogo [ver figuras 1 y 2], produciéndose así "menopausia médica". Los niveles basales de LH fueron \bar{x} de 4.48 ± 0.97 , lográndose una máxima inhibición después de la primera aplicación del análogo a las 9 horas, con un promedio de 1.71 ± 0.42 . Los niveles basales de FSH fueron en promedio de 7.15 ± 1.55 con máxima inhibición a las 9 horas de la primera dosis del medicamento, con \bar{x} de 5.62 ± 1.07 . Las determinaciones basales de Estradiol fueron en \bar{x} de 100.22, lográndose máxima inhibición a las 6 horas de la primera aplicación del análogo, con un promedio de 52.12 ± 24.69 .

VOLUMEN UTERINO

El volùmen uterino inicial promedio de las 14 pacientes fuè de 326.42 ± 63.152 , y a los 3 meses de 213.33 ± 48.257 cc, con reducciòn global a los 3 meses del 34.65%. Diez de las pacientes continuaron el manejo durante màs de tres meses, teⁿiendo un volùmen uterino final de 221.69 cc ± 73.675 con reducciòn global del 32.08%. [Ver tabla 4].

Una paciente incluida al protocolo [caso 1], no presentò disminuciòn del volùmen uterino; en las otras trece pacien^{tes}, el volùmen uterino fuè disminuyendo en forma paulatina, ^{ten}iendo un volùmen uterino inicial global [n=13] de 373.28 ± 59.479 cc y a los 3 meses de 207.94 cc ± 51.791 con reducciòn global del 44.29%. Una de las pacientes [caso 13], presentò desbloqueo hormonal posterior a la suspensiòn temporal de la aplicaciòn del anàlogo, presentando sangrado transvaginal continuo, e incremento importante en el volùmen uterino [reducciòn a los 3 meses del 30% y posteriormente del 10.5%]. Nueve de las trece pacientes con respuesta al tratamiento con^{tinu}aron la aplicaciòn del anàlogo por màs de 3 meses, presen^{tan}do un volùmen uterino final de 218.21 cc ± 82.293 con reducciòn global del 32%, porcentaje que incluye a la paciente que presentò incremento del volùmen uterino por la suspensiòn temporal del tratamiento. [Ver tabla 5].

Seis de las pacientes presentaron reducciòn del volùmen uterino de màs del 50%. En las figuras 3 y 4 se muestran los

volúmenes uterinos y los porcentajes de reducción de cada paciente. La figura 5 muestra el porcentaje de reducción global del volumen uterino en las pacientes con respuesta al tratamiento. En la figura 6 se presentan los volúmenes uterinos y su reducción en 12 pacientes a los 3 meses de manejo y en la figura 7 se presentan las otras 2 pacientes, quienes tuvieron volúmenes uterinos muy altos [miomas gigantes].

Análisis estadístico.

Mediante la prueba de Anova para datos pareados, se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los 3 promedios de los volúmenes uterinos globales de las 14 pacientes [basal, 3 meses y final], con una p de 0.037, encontrándose que la diferencia significativa la da principalmente el volumen uterino global de los 3 meses.

Se realizó la prueba de Anova para datos pareados para el análisis de los volúmenes uterinos dividiendo a las pacientes en 2 grupos, el de deseo de fertilidad y el grupo de las pacientes con alteraciones menstruales sin deseo de fertilidad, encontrando los siguientes resultados:

-el grupo de deseo de fertilidad incluyó 10 pacientes, con un volumen uterino inicial de $372.194 \text{ cc} \pm 84.641$, a los 3 meses de 255.462 ± 62.993 y un volumen final de 578.375 ± 132.457 presentando diferencia estadísticamente significativa, con una p de 0.028, dada a expensas del volumen uterino de los 3 meses.

-el grupo sin deseo de fertilidad incluyó 4 pacientes, con un volumen uterino inicial de 211.885 ± 25.574 , volumen uterino

a los 3 meses de 108.01 cc \pm 19.688 y un volùmen final de -- 108.29 cc \pm 27.396, presentando diferencia estadisticamente significativa, con una p de 0.001, dada principalmente por el volùmen uterino a los 3 meses.

MIOMAS UTERINOS

De las 14 pacientes estudiadas, nueve tuvieron miomas aislados [64.29%], tres presentaron miomas múltiples [21.43%], una paciente presentó un mioma pediculado en el fondo uterino [7.14%] y otra tuvo miomatosis uterina de pequeños elementos - [7.14%]. [Ver tabla 6].

El volùmen inicial de los miomas tuvo un promedio de -- 169.89 cc, con rango de 11.47 a 898 cc. El volùmen de 898 cc correspondió al mioma pediculado. La miomatosis uterina de pequeños elementos desapareció a los 4 meses de manejo. En seis pacientes disminuyó el tamaño de los miomas un promedio de 21.47%, siendo la reducción de los miomas en tres pacientes - de más del 50%.

EFFECTOS COLATERALES DEL TRATAMIENTO

Los efectos colaterales observados en los primeros 3 meses de manejo fueron: bochornos en todas las pacientes, incremento del apetito en 9 pacientes [64.29%], aumento de la sed en 7 pacientes [50%], disminución de la libido en 6 pacientes

[42.86%] , depresión en 4 pacientes [28.57%], dolor articular, insomnio y fatiga en 3 pacientes [21.43%]. Ver tabla 7.

SEGUIMIENTO

Las menstruaciones se restablecieron en todas las pacientes durante las primeras 4 semanas de suspensión del análogo.

De las 14 pacientes estudiadas, a 9 se les ha realizado miomectomía, a 3 se les realizó histerectomía y a 2 se les suspendió el análogo.

Del grupo de pacientes con deseo de fertilidad [n=10], a 9 se les realizó miomectomía y a una se le excluyó del tratamiento a los 3 meses por falta de apego al mismo, terminando en histerectomía. De las pacientes miomectomizadas, 7 cursan con menstruaciones regulares, una de ellas presentó inicialmente menstruaciones regulares y actualmente cursa con embarazo de 20 semanas de gestación, una paciente cursa con hipomenorrea y la otra aún no reinicia sangrado posterior a miomectomía reciente. A 2 de las pacientes miomectomizadas se les detectó durante la cirugía, la presencia de focos endometriósicos, que fueron electrofulgurados durante la misma. [Ver tabla 8].

Del grupo de pacientes sin deseo de fertilidad, a 2 se les realizó histerectomía, a una por hipermenorrea a los 3 meses de concluido el tratamiento y a la otra a los 4 meses de manejo por disminución parcial del volumen del mioma [gigante].

A las otras dos pacientes se les suspendió el análogo a los 4 meses de tratamiento y actualmente una cursa con menstruaciones regulares [miomatosis uterina de pequeños elementos] y a la otra cursa con opsolipermenorrea. [Ver tabla 9].

En la figura 8 se muestra la duración del tratamiento, la conducta final y evolución clínica de las pacientes con - deseo de fertilidad. En la figura 9 se esquematizan los mismos parámetros en el grupo de pacientes sin deseo de fertilidad y en la figura 10 se esquematizan éstos parámetros en las 14 pacientes sometidas al manejo con el análogo antagonista de LH-RH.

Cabe mencionar que durante las miomectomías realizadas en las pacientes, se detectó ausencia de daño en los tejidos adyacentes al mioma, así como poco sangrado durante el procedimiento quirúrgico, realizándose la extirpación de los miomas con - relativa facilidad, realizándose reconstrucción completa del - útero, sin lesionar el endometrio.

TABLA 1

CARACTERISTICAS GENERALES DE LAS PACIENTES

CASO	EDAD (años)	IMC (kg/m ²)	GESTA	PARA	CICLOS MENSTRUALES	ALTERACION MENSTRUAL	US BASAL (m ³)	DESEO DE FERTILIDAD	FASE DEL CICLO DE INICIO DE TX
14	21	24.44	0	0	22-30 X 8	HIPERMENORREA	757.24	SI	FOLICULAR
13	25	25.78	1	1	15-30 X 6	PROIOHIPERMENORREA	942.92	SI	LUTEA
03	27	25.0	1	1	28 X 6	HIPERMENORREA	314.35	SI	FOLICULAR
01	30	23.68	0	0	28 X 5	HIPERMENORREA	237.21	SI	FOLICULAR
08	30	31.82	0	0	28 X 7	HIPERMENORREA	337.17	SI	LUTEA
10	31	21.30	1	1	23-25 X 3	NORMAL	297.85	SI	FOLICULAR
12	34	26.1	0	0	25 X 3	HIPERMENORREA	353.61	SI	FOLICULAR
07	35	31.72	1	1	24-28 X 3	NORMAL	222.95	SI	LUTEA
06	36	28.0	0	0	25 X 5	NORMAL	99.72	SI	FOLICULAR
11	37	25.66	1	1	21 X 6-8	PROIOHIPERMENORREA	158.92	SI	LUTEA
04	37	26.95	2	2	28 X 7	HIPERMENORREA	248.88	NO	LUTEA
09	40	25.09	0	0	28 X 8	HIPERMENORREA	236.28	NO	FOLICULAR
02	45	28.10	2	2	15 X 10	PROIOHIPERMENORREA	226.25	NO	LUTEA
05	47	23.28	7	5	27 X 8	HIPERMENORREA	136.53	NO	FOLICULAR
\bar{X}	33.93	26.21	1.143	1.00	25.07 X 6.14	—	326.42	—	—
ES	±1.95	±1.794	±.49	±.363	±.986 ±.573	—	±63.152	—	—

TABLA 2

PACIENTES CON DESEO DE FERTILIDAD

n=10

CASO	FASE DEL CICLO DEL INICIO DEL ANALOGO	SANGRADO POST-TRATAMIENTO		TIEMPO DE APLICACION DEL ANALOGO
		INICIO (dias)	DURACION (dias)	
1	FOLICULAR	5	10	10 meses
3	FOLICULAR	4	6	8 meses
6	FOLICULAR	MENSTRUANDO	4	5 meses
7	LUTEA	12	9	3 meses
8	LUTEA	6	13	4 meses
10	FOLICULAR	6	8	3 meses
11	LUTEA	3	16	3 meses
12	FOLICULAR	4	5	5 meses
13	LUTEA	6	4	4 1/2 meses
14	FOLICULAR	19	9	3 meses
\bar{X} ES		$\bar{X} = 6.5$ ± 1.689	$\bar{X} = 8.4$ ± 1.24	$\bar{X} = 4.85$ $\pm .753$

TABLA 3

PACIENTES CON HIPERMENORREA

CASO	FASE DEL CICLO DEL INICIO DEL ANALOGO	SANGRADO POST-TRATAMIENTO		TIEMPO DE APLICACION DEL ANALOGO
		INICIO (días)	DURACION (días)	
2	LUTEA	6	3	4 meses
4	LUTEA	3	16	5 meses
5	FOLICULAR	MENSTRUANDO	12	4 meses
9	FOLICULAR	MENSTRUANDO	3	4 meses
\bar{X} ES	—		8.50 ± 2.835	4.25 ± .25

FIG. 1

NIVELES DE LH Y FSH EN 10 PACIENTES CON MIOMATOSIS UTERINA DURANTE LA APLICACION DE SB-75 LH-RH

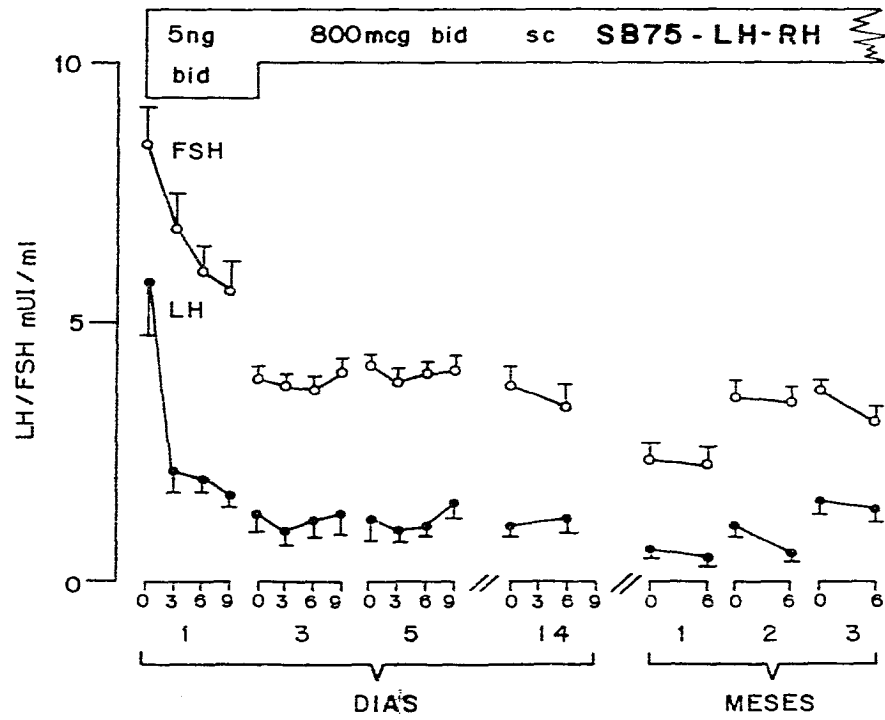


FIG. 2

NIVELES DE ESTRADIOL EN 10 PACIENTES CON MIOMATOSIS UTERINA DURANTE LA APLICACION DE SB-75 LH-RH

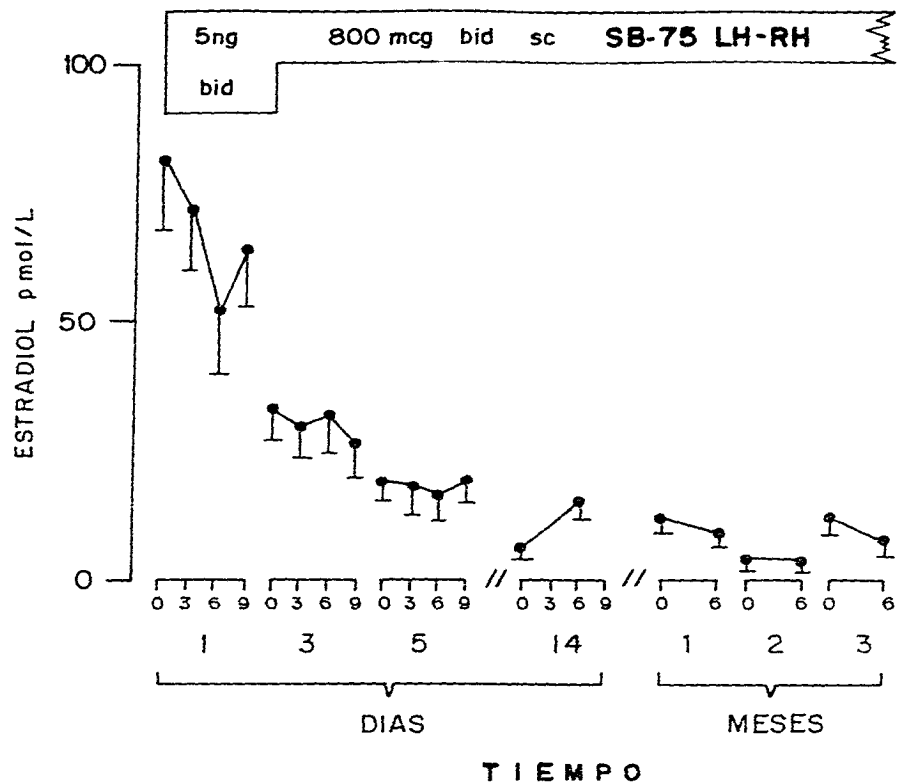


TABLA 4

VOLUMEN UTERINO EN 14 PACIENTES TRATADAS
CON SB-75 LH-RH

n = 14

CASO	BASAL n=14	3 MESES n=14		FINAL n=10		
			(%)		(%)	
1	237.21	283.41	(+19)	252.45	(+6)	10 m*
2	226.25	140.85	(-37.75)	111.16	(-52.87)	4 m
3	314.35	321.69	(+2.33)	239.35	(-23.86)	8 m
4	248.88	115.02	(-53.75)	109.99	(-55.81)	5 m
5	136.53	51.14	(-62.54)	38.98	(-71.45)	4 m
6	99.72	30.04	(-69.88)	44.14	(-55.74)	5 m
7	222.95	170.42	(-23.57)	—		
8	337.17	222.62	(-33.98)	140.24	(-58.4)	4 m
9	236.28	125.03	(-47.08)	173.03	(-26.77)	4 m
10	297.85	45.83	(-84.61)	—		
11	158.92	101.98	(-35.83)	—		
12	353.61	220.78	(-37.56)	263.99	(-28.35)	5 m
13	942.92	664.98	(-29.48)	843.62	(-10.53)	4½ m
14	757.24	492.87	(-34.92)	—		
\bar{X}	326.42	213.33	(-34.65)	221.69	(-32.08)	
ES	±63.151	±48.257		±73.669		

* m = meses

TABLA 5

PACIENTES CON RESPUESTA AL TRATAMIENTO
 VOLUMEN UTERINO (cm³)
 n = 13

CASO	BASAL (cm ³) n=13	3 MESES (cm ³) n = 13	FINAL (cm ³) n = 9
2	226.25	140.85	111.16 4 m*
3	314.35	321.69	239.35 8 m
4	248.88	115.02	109.99 5 m
5	136.53	51.14	38.38 4 m
6	99.72	30.04	44.14 5 m
7	222.95	170.42	—
8	337.17	222.62	140.24 4 m
9	236.28	125.03	173.03 4 m
10	297.85	45.83	—
11	158.92	101.98	—
12	353.61	220.78	263.99 5 m
13	942.92	664.98	843.62 4½m
14	757.24	492.87	—
\bar{X}	373.28	207.94 (-44.53%)	218.21 (-32.18%)
ES	±59.479	±51.791	±82.293

*m= meses

FIG. 3

VOLUMEN UTERINO (cm³)

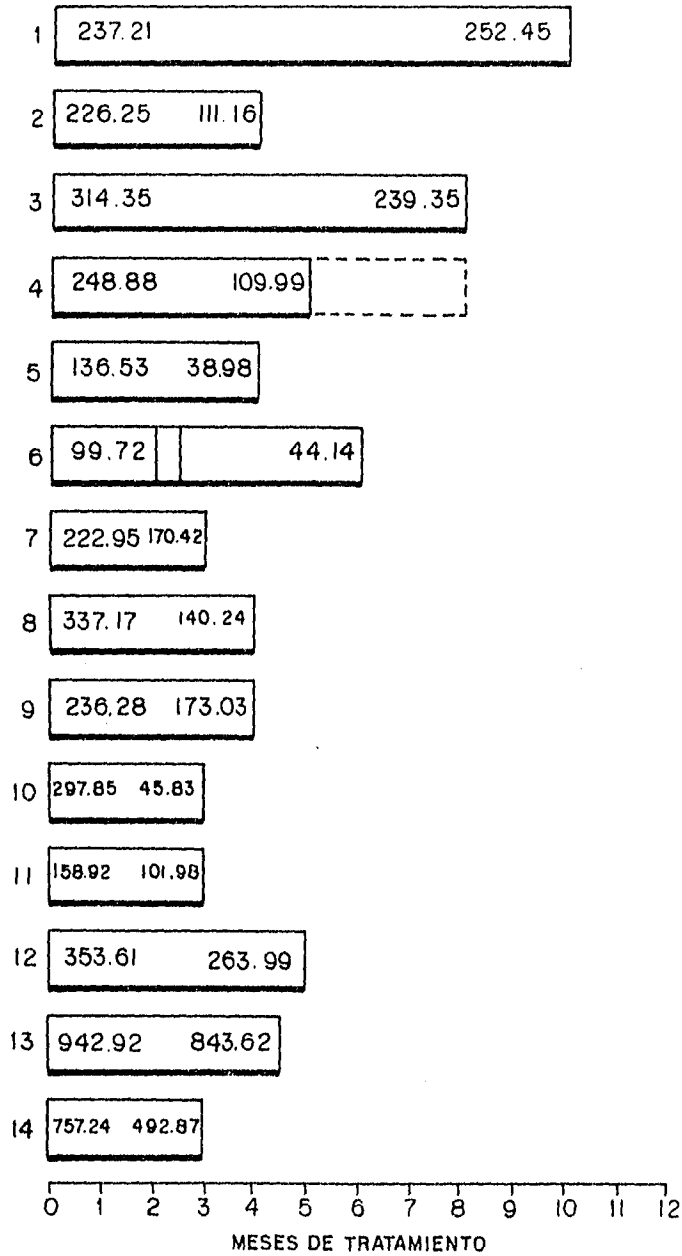


FIG. 4

REDUCCION DEL VOLUMEN UTERINO EN LAS PACIENTES CON
MIOMATOSIS UTERINA TRATADAS CON SB-75 LH-RH

(3 MESES)

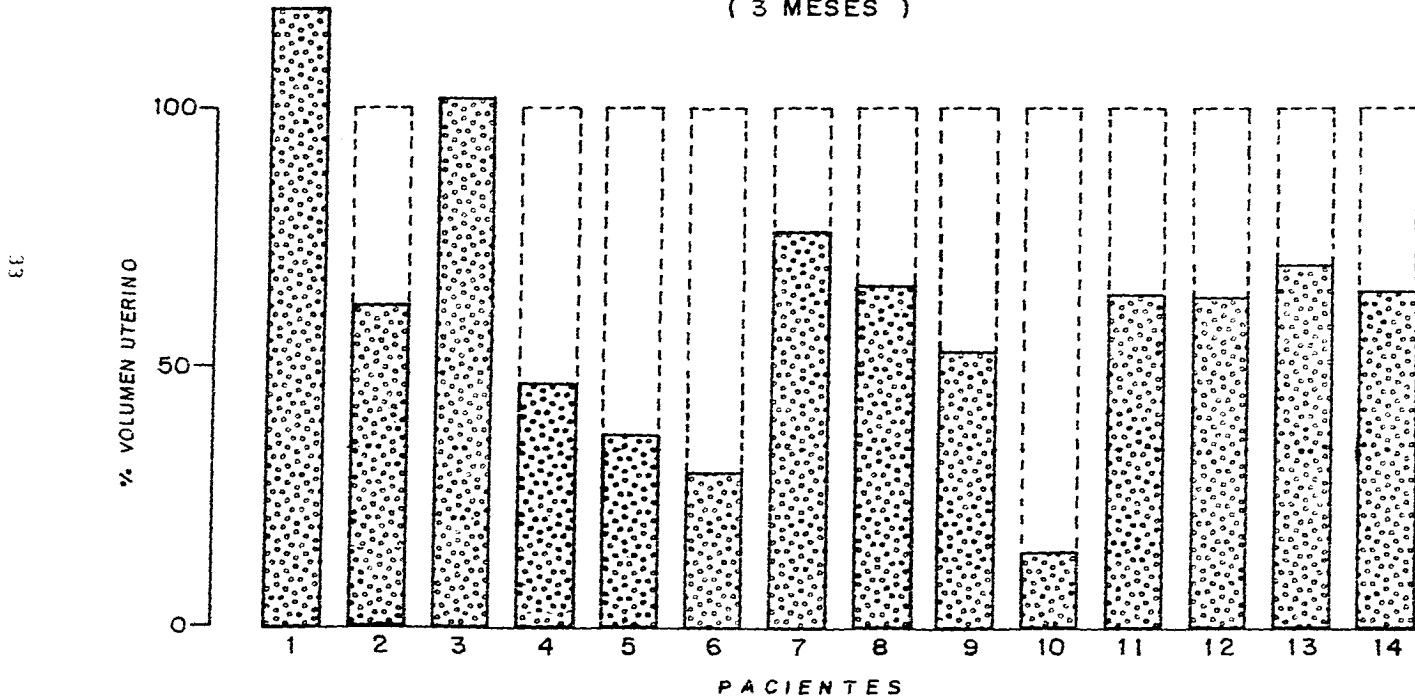


FIG. 5

**REDUCCION DEL VOLUMEN UTERINO
EN LAS PACIENTES CON RESPUESTA**
(n=13)

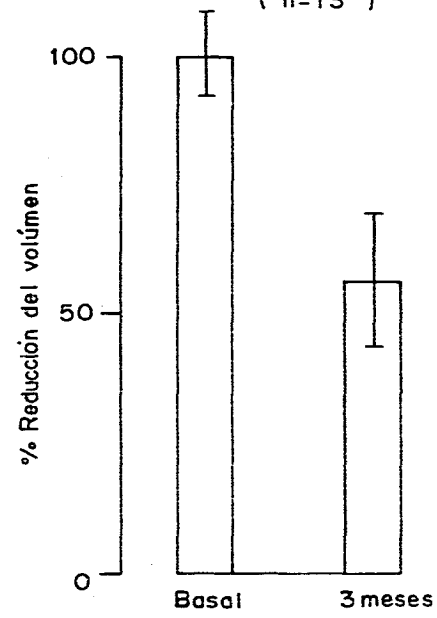
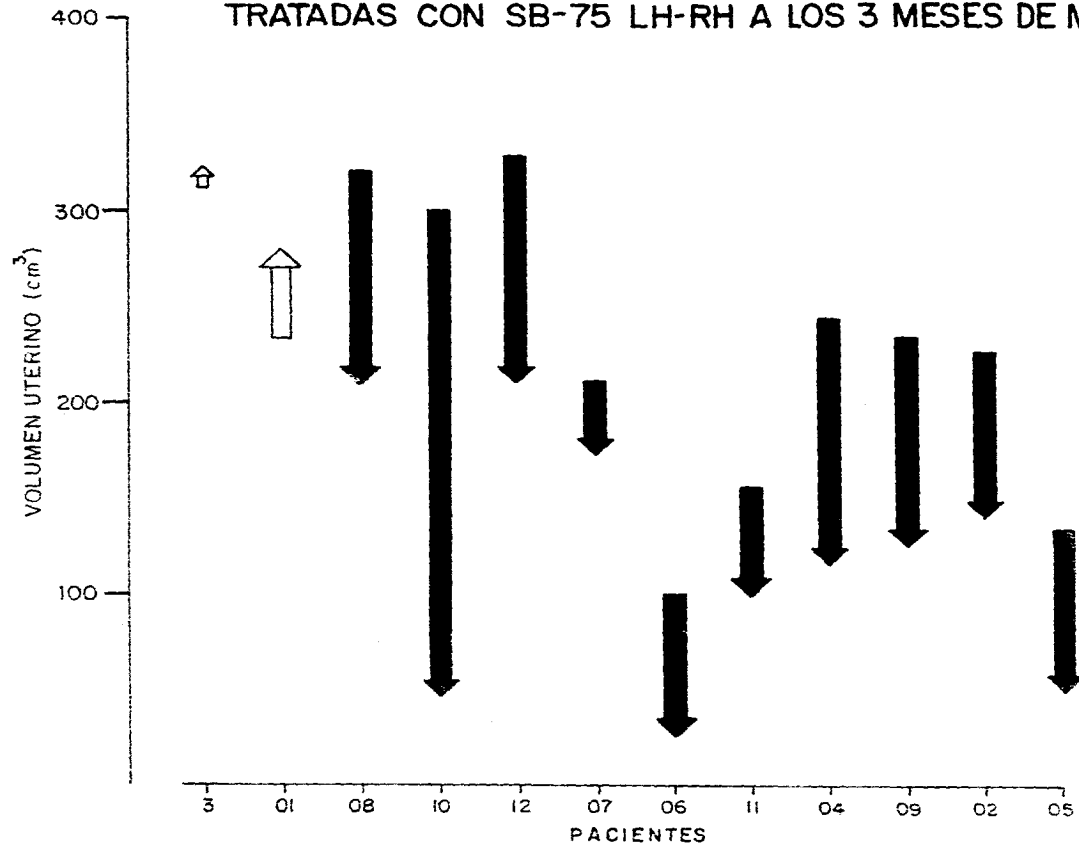


FIG. 6

REDUCCION DEL VOLUMEN UTERINO EN 12 PACIENTES
TRATADAS CON SB-75 LH-RH A LOS 3 MESES DE MANEJO



54

FIG. 7

REDUCCION DEL VOLUMEN UTERINO EN 2 PACIENTES CON MIOMAS UTERINOS GIGANTES TRATADAS CON SB-75 LH-RH, A LOS 3 MESES DE MANEJO.

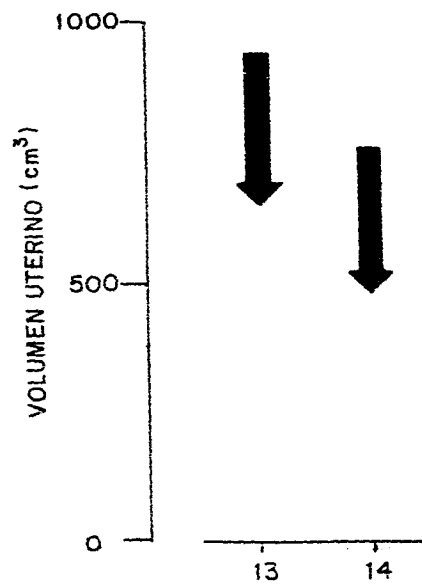


TABLA 6 .

TIPO DE MIOMAS ENCONTRADOS EN
14 PACIENTES TRATADAS CON
SB-75 LH-RH

TIPOS DE MIOMAS	Nº. DE PACIENTES (%)
MIOMAS AISLADOS	9 (64.29)
MIOMAS MULTIPLES	3 (21.43)
MIOMA PEDICULADO	1 (7.14)
MIOMATOSIS DE PEQUEÑOS ELEMENTOS	1 (7.14)

TABLA 7

EFFECTOS ADVERSOS EN 14 PACIENTES TRATADAS
CON SB-75 LH-RH

E F E C T O	N. DE PACIENTES (%)
BOCHORNOS	14 (100)
↑ APETITO	9 (64.29)
↑ SED	7 (50)
DISMINUCION LIBIDO	6 (42.86)
DEPRESION	4 (28.57)
DOLOR ARTICULAR	3 (21.43)
INSOMNIO	3 (21.43)
FATIGA	3 (21.43)
CEFALALGIA	2 (14.29)
DOLOR PELVICO	2 (14.29)
DISMENORREA	2 (14.29)
SEQUEDAD VAGINAL	1 (7.14)
ESTREÑIMIENTO	1 (7.14)
↑ FRECUENCIA URINARIA	1 (7.14)
SANGRADO TRANSVAGINAL	1 (7.14)

TABLA 8

PACIENTES CON DESEO DE FERTILIDAD

CASO	CONDUCTA FINAL	RESTABLECIMIENTO DE MENSTRUACION (dias)	EVOLUCION
1	MIOMECTOMIA		MENSTRUACIONES REGULARES
3	MIOMECTOMIA	3 0	MENSTRUACIONES REGULARES
6	MIOMECTOMIA	2 3	MENSTRUACIONES REGULARES
7	HISTERECTOMIA	—	—
8	MIOMECTOMIA		HIPOMENORREA
10	MIOMECTOMIA	2 9	MENSTRUACIONES REGULARES + EMBARAZO
11	MIOMECTOMIA	1 8	MENSTRUACIONES REGULARES
12	MIOMECTOMIA	1 4	MENSTRUACIONES REGULARES
13	MIOMECTOMIA	—	—
14	MIOMECTOMIA	0 2	MENSTRUACIONES REGULARES

TABLA 8

PACIENTES CON DESEO DE FERTILIDAD

CASO	CONDUCTA FINAL	RESTABLECIMIENTO DE MENSTRUACION (días)	EVOLUCION
1	MIOMECTOMIA		MENSTRUACIONES REGULARES
3	MIOMECTOMIA	3 0	MENSTRUACIONES REGULARES
6	MIOMECTOMIA	2 3	MENSTRUACIONES REGULARES
7	HISTERECTOMIA	—	—
8	MIOMECTOMIA		HIPOMENORREA
10	MIOMECTOMIA	2 9	MENSTRUACIONES REGULARES + EMBARAZO
11	MIOMECTOMIA	1 8	MENSTRUACIONES REGULARES
12	MIOMECTOMIA	1 4	MENSTRUACIONES REGULARES
13	MIOMECTOMIA	—	—
14	MIOMECTOMIA	0 2	MENSTRUACIONES REGULARES

TABLA 9

PACIENTES CON HIPERMENORREA

CASO	CONDUCTA FINAL	RESTABLECIMIENTO DE MENSTRUACION (dias)	EVOLUCION
2	SUSPENCIÓN DEL ANALOGO		MENSTRUACIONES REGULARES
4	HISTERECTOMIA (HIPERMENORREA)	19	
5	SUSPENCIÓN DEL ANALOGO	30	OPSOHIPERMENORREA
9	HISTERECTOMIA (MIOMA GRANDE)	—	

FIG. 8

MIOMATOSIS UTERINA, TX CON SB-75 LH-RH
 DURACION DEL TX, CONDUCTA FINAL Y EVOLUCION
 EN PACIENTES CON DESEO DE FERTILIDAD

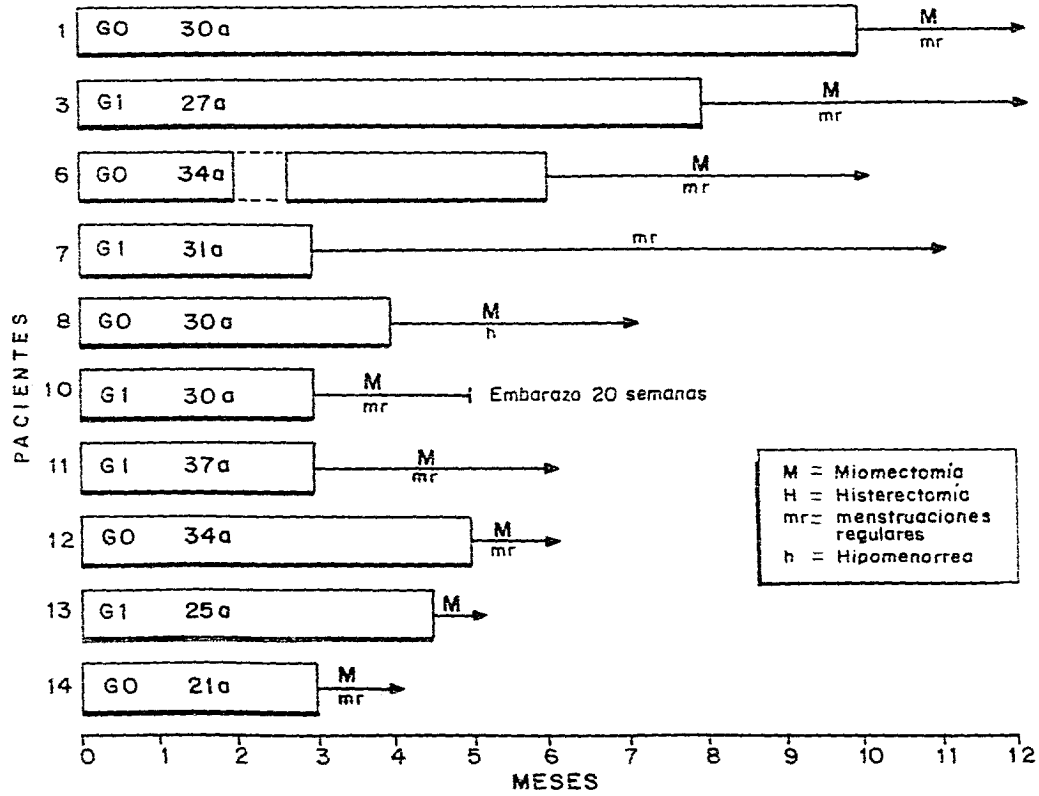
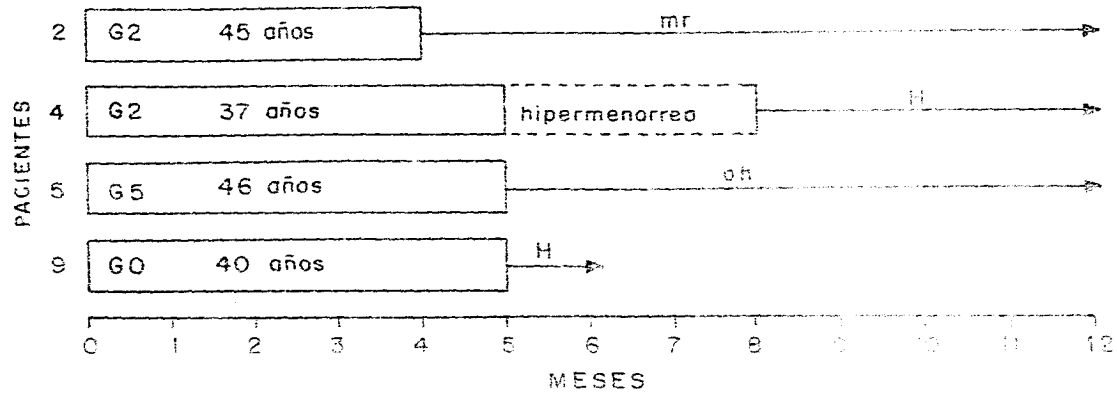


FIG. 9

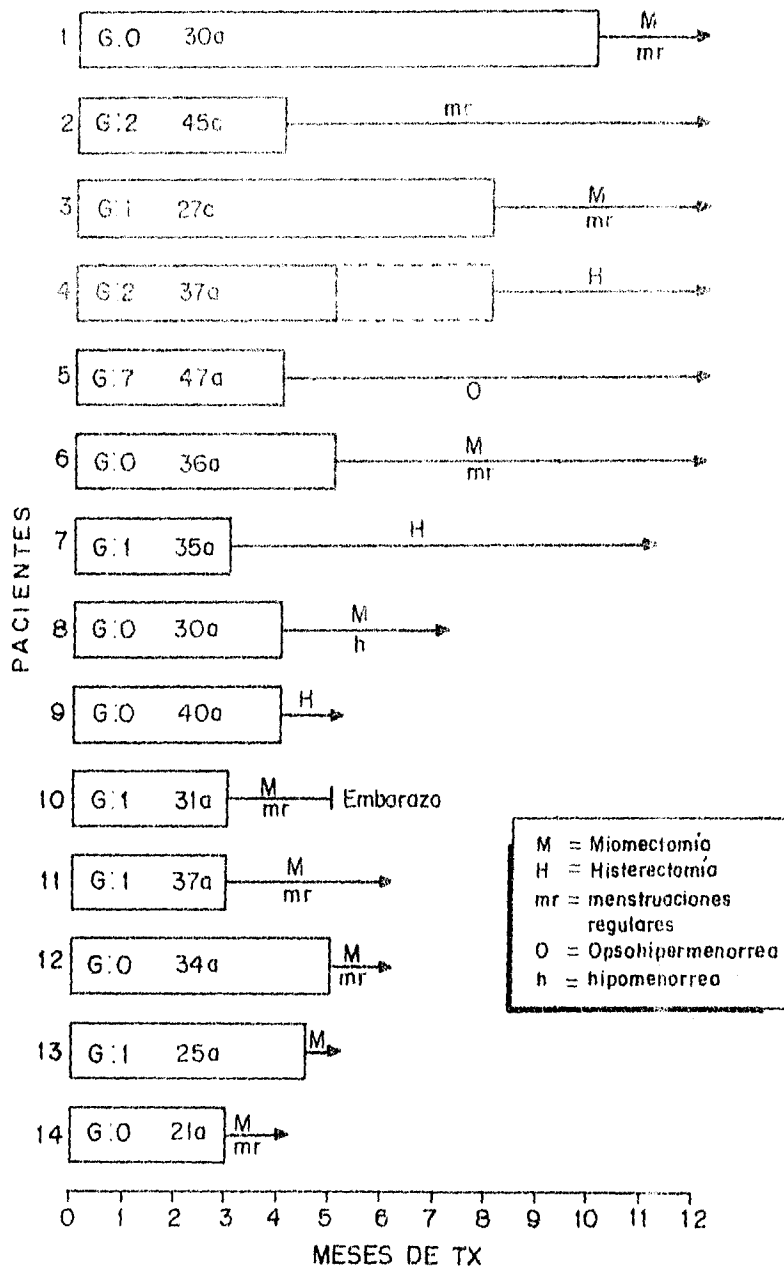
MIOMATOSIS UTERINA, TX CON SB-75 LH-RH
DURACION DEL TX, CONDUCTA FINAL Y EVOLUCION
EN PACIENTES CON HIPERMENORREA



M = Miomectomía
H = Histerectomía
mr = menstruaciones regulares
oh = opsychypermenorrea

FIG. 10

TRATAMIENTO FINAL Y EVOLUCION DE LAS 14
PACIENTES TRATADAS CON SB-75 - LH - RH



DISCUSION

Ha sido demostrado que la administraciòn crònica del anàlogo antagonista de LH-RH, SB-75 Cetrorelix, bloquea selectivamente el eje Hipotàlamo-Hipòfisis-Gònadas, induciendo un estado de castraciòn quìmica tanto en hombres como en mujeres. Este efecto bloqueador ha sido utilizado en forma creciente en el manejo de enfermedades hormonodependientes, como la Hiperplasia Prostàtica Benigna, el Càncer de Pròstata y la Miomatosis Uterina.

Una de las ventajas encontradas con el manejo de anàlogos antagonistas de LH-RH, es que se evita la respuesta paradòjica propia de los anàlogos agonistas de LH-RH [secreciòn inicial aguda de gonadotropinas y esteroides sexuales], lo que representa un gran beneficio, ya que permite inducir "menopausia mèdica" en las pacientes desde las primeras aplicaciones del medicamento, así como reducciòn progresiva del vòlumen uterino.

Dado su efecto bloqueador [antagonista], inicialmente los anàlogos antagonistas fueron utilizados para inducir anti-concepciòn, actualmente se ha visto su utilidad en el logro de fertilidad. Al ser utilizado en mujeres inicialmente -- consideradas estèriles por presentar miomas uterinos, se logra reducir el vòlumen uterino y de los miomas, permitiendo la conservaciòn del ùtero en buenas condiciones mediante la realizaciòn de miomectomìa, lo que hace posible lograr embarazos posteriores y llevarlos a tèrmino.

Se ha encontrado además, durante las miomectomías realizadas a las pacientes tratadas con SB -75 LH-RH, que hay mayor facilidad para la extirpación de los miomas, no presentándose sangrado importante durante la cirugía, probablemente por disminución en la vascularidad uterina, además de que se ha corroborado ausencia de daño en los tejidos adyacentes al mioma, lo que permite una reconstrucción completa del útero, evitándose la necesidad de histerectomías.

Observamos que la reducción del volumen uterino en el grupo de pacientes con deseo de fertilidad fue menor que en el grupo con hipermenorrea, probablemente debido a que en el primer grupo, los volúmenes uterinos iniciales fueron mayores que en el segundo grupo, encontrándose además, mayor frecuencia de nuliparidad en estas pacientes [50%], lo que pudiera ser un factor favorecedor para el crecimiento uterino y de los miomas.

Por otro lado podemos inferir que los trastornos menstruales presentados inicialmente por las pacientes, eran condicionados por la presencia de miomas uterinos, dado que después de las miomectomías, hubo restablecimiento de menstruaciones regulares en todas las pacientes.

Respecto a la tolerancia, seguridad y eficacia del análogo antagonista de LH-RH SB-75 [Cetrorelix], es de importancia mencionar que en ningún caso se presentó algún efecto colateral de repercusión clínica importante, salvo datos de bloqueo hormonal como fenómenos vasomotores generalizados, disminución

Se ha encontrado además, durante las miomectomías realizadas a las pacientes tratadas con SB -75 LH-RH, que hay mayor facilidad para la extirpación de los miomas, no presentándose sangrado importante durante la cirugía, probablemente por disminución en la vascularidad uterina, además de que se ha corroborado ausencia de daño en los tejidos adyacentes al mioma, lo que permite una reconstrucción completa del útero, evitándose la necesidad de histerectomías.

Observamos que la reducción del volumen uterino en el grupo de pacientes con deseo de fertilidad fue menor que en el grupo con hipermenorrea, probablemente debido a que - en el primer grupo, los volúmenes uterinos iniciales fueron mayores que en el segundo grupo, encontrándose además, mayor frecuencia de nuliparidad en estas pacientes [50%]., lo que pudiera ser un factor favorecedor para el crecimiento uterino y de los miomas.

Por otro lado podemos inferir que los trastornos menstruales presentados inicialmente por las pacientes, eran condicionados por la presencia de miomas uterinos, dado que después de las miomectomías, hubo restablecimiento de menstruaciones regulares en todas las pacientes.

Respecto a la tolerancia, seguridad y eficacia del análogo antagonista de LH-RH SB-75 [Cetrorelix], es de importancia mencionar que en ningún caso se presentó algún efecto colateral de repercusión clínica importante, salvo datos de bloqueo hormonal como fenómenos vasomotores generalizados, disminución

de la libido y depresión. No hubo efectos indeseables bioquímicos [alteraciones en parámetros de laboratorio estudiados] atribuibles al análogo. La dosis administrada fue bien tolerada por las pacientes y su eficacia queda demostrada con las modificaciones hormonales mencionadas, así como con el volumen uterino al final del tratamiento.

Por todo lo anterior, consideramos que el SB-75 LH-RH - [Cetrorelix], es una muy buena alternativa de tratamiento para las pacientes con miomatosis uterina, sobre todo si tienen deseo de fertilidad en un futuro.

CONCLUSIONES

El análogo antagonista de LH-RH SB-75 [Cetrorelix] disminuye los niveles de gonadotropinas así como de estradiol en sangre en pacientes con miomatosis uterina desde las primeras aplicaciones del tratamiento.

El tratamiento con bloqueo estrogénico y de gonadotropinas inducido por el análogo antagonista de LH-RH, indujo disminución del volumen uterino en 13 de las 14 pacientes estudiadas, logrando una reducción global del 44.29%.

El manejo de la miomatosis uterina con SB-75 LH-RH, logró disminuir la incidencia de histerectomías en las pacientes con deseo de fertilidad y en las pacientes con hipermenorrea, en el primer grupo hasta en un 90% y en el segundo grupo hasta en un 50%.

Con la administración continua del análogo antagonista de LH-RH se consiguió mejoría de la evolución clínica en las pacientes con miomatosis uterina, disminuyendo los signos y síntomas presentados al inicio del tratamiento.

El SB-75 [Cetrorelix] es bien tolerado por las pacientes, efectos colaterales de repercusión clínica importante, salvo datos de bloqueo estrogénico, por lo que lo podemos considerar un medicamento seguro.

La reducciòn del volùmen uterino, en el tratamiento con SB-75 LH-RH, produjo en nuestras pacientes una reducciòn estadisticamente significativa, en ambos grupos de tratamiento.

Se ha demostrado que el manejo pre-quirùrgico con el anàlogo antagonista de LH-RH, SB-75 Cetrorelix, en pacientes con miomatosis uterina, con deseos de fertilidad, es eficaz para evitar la histerectomìa en èstas pacientes, conservandose de èsta forma, mediante miomectomìa, la posibilidad de embarazos futuros.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Nakamura Y, Yoshimura Y. Tratamiento para leiomiomas uterinos en perimenopàusicas con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas. Clínicas Obstétricas y Ginecológicas 1993;3;630-637.
- 2.- Friedman AJ. Uso de agonistas de hormona liberadora de gonadotropinas antes de la miomectomía. Clínicas Obstétricas y Ginecológicas. 1993;3;620-629.
- 3.- Stovall TG. Agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas: uso previo a histerectomía. Clínicas Obstétricas y Ginecológicas. 1993;3;612-619.
- 4.- Adamson GD. Treatment of uterine fibroids. Current findings with gonadotropin-releasing hormone agonist. Am J Gynecol. 1992;166;746-749.
- 5.- Costantini S, Anserini P, Valenzano M, Remorgida V, Luigi V, Cecco L. Luteinizing hormone-releasing hormone analog therapy of uterine fibroids: analysis of results obtained with buserelin administered subcutaneously as a monthly depot. Eur J Obstet and Gynecol & Reprod Biol. 1990;37;63-69.
- 6.- Herrera ST, Evia GA, Reyes CH, Alvarado DA. Agonistas de Gn-RH En ginecología I. Ginec Obst Mex. 1992;60;146-151.
- 7.- Ramos A, Arredondo CM, Martínez VA, Rodríguez GR. Leiomiomatosis uterina. Ginecología y Obstetricia de México. 1990;58;138-141.
- 8.- West CP, Lumsden MA, Baird DT, Goserelin [Zoladex] in the treatment of fibroids. British J. Obstet. Gynecol. 1992;99;27-30.
- 9.- Tamaya T, Fujimoto J, Okada H. Comparison of celular levels of steroid receptor in uterine leiomyoma and miometrium. Acta Obstet Gynecol Scand. 1985;64; 307-309.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 10.- Rivlin EM, Patel BR, Hess WL, Hess BD, Meeks RG. Leuprolide-
acetate depot for the treatment of uterine leiomyomas. J ---
Reprod Med. 1994;39;663-666.
- 11.- Henz ML. Hormona liberadora de gonadotropinas y sus anàlo--
gos: del laboratorio a la cabecera. Clínicas Obstétricas y -
Ginecológicas. 1993;3;588-605.
- 12.- Castro NM, Correia CMF. Use de luteinizing hormone releasing
hormone analogs in non-neoplastic gynecologic conditions. Sem
in Reprod Endocrinology. 1987;5;411-419.
- 13.- Lhome GC, Gras LJ, Schally AM, Schally AV. Longterm use of -
an agonist in the management of uterine leiomyomas: A study-
of 17 cases. Int J Fertil. 1989;34;19-24.
- 14.- González BD, Perez SP, Berea DH, Graef SA, Becerril MM, ----
Schally AM, Scally AV, Ureta SS. Treatment of advanced pros-
tatic carcinoma with D-Trp-6-LH-RH. Prostate. 1985;7;21-30.
- 15.- González BD, Perez SP, Berea DH, Graef SA, Becerril MM, ----
Schally AM, Schally AV. Persistent blockade of the pituitary
-gonadal axis in patients with prostatic carcinoma during --
chronic administration of D-Trp-6-LH-RH. Prostate.1986;9;207
-209.
- 16.- González BD, Perez SP, Graef SA, Gomez AM, Berea DH, Schally
AM, Schally AV. Inhibition of pituitary-gonadal axis by a --
single intramuscular administration of D-Trp-6-LH-RH [Deca--
peptyl] in a sustained release formulation in patients with-
prostatic carcinoma. Prostate. 1989;4;291-300.
- 17.- González BD, Ibarra OA, Perez SP, Gutierrez SC, García CF, -
Schally AM, Schally AV. Response to D-Trp-6-LH-RH advanced -
adenocarcinoma of pancreas. Lancet. 1986;2;154.

- 18.- González BD. Análogos de las hormonas hipotálamicas aplicaciones clínicas presentes y futuras. Arch Invest Med. 1985;-16;11.
- 19.- Healy DL, Vollenhoven BJ. The role of GnRH agonist in the -- treatment of uterine fibroids. British J Obstet and Gynecol. 1992;99;23-26.
- 20.- González BD, Kastin AJ, Coy DH, Nicolics K, Schally AV. Su-- pression of gonadotropin release in man by inhibitor analo-- gue of luteinizing hormone-releasing-hormone. Lancet. 1977:-2;997-998.
- 21.- Bajusz S, Kovacs M, Gazdag M, Bosker L, Karashima T, Csernus VJ, Janaky T, Gouth J, Schally AV. Highly potent antagonist- of luteinizing hormone-releasing-hormone [LH-RH] free of ede matogenic effects. Proc Natl Acad Sci. 1988;85;1637-1641.
- 22.- Bajusz S, Csernus VJ, Tanaky T, Bosker L, Fekete M, Schally- AV. New antagonist of LH-RH. Inhibition and potentiation by- closely related analogues. Int J Peptide and Protein Rese--- arch. 1988;32;423-435.
- 23.- Bokser L, Bajusz S, Grot K, Schally AV. Prolonged inhibition of luteinizing hormone [LH] and testosterone levels in male- rats with the LH-releasing hormone [LH-RH] antagonist SB-75. Proc Natl Acad Sci Classification Medical Sciences. In Press 1991.