

11213

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

5

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO LA RAZA
DEPARTAMENTO CLINICO DE ENDOCRINOLOGIA

**EVOLUCION DE PACIENTES CON MIOMATOSIS
UTERINA TRATADAS CON ANÁLOGO ANTAGONISTA
DE HORMONA LIBERADORA DE HORMONA
LUTEINIZANTE(LH-RH), SB-75 (CETRORELIX).**

T E S I S P O S T G R A D O
PARA OBTENER LA ESPECIALISTA EN
ENDOCRINOLOGIA Y NUTRICION
P R E S E N T A :
DRA. KARLA EMILIA ESTRADA MADRIGAL

ASESORES
DRA. RAQUEL BAÑUELOS ALVAREZ
DR. DAVID GONZALEZ BARCENA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO
DR. DAVID GONZALEZ BARCENAS

MÉXICO, D.F.

FEBRERO DE 2001



292379



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central

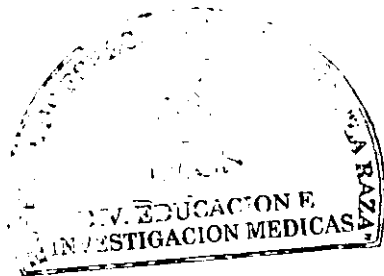


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.



DR. ARTURO ROBLES PARAMO

JEFE DE EDUCACION E INVESTIGACION MEDICAS.

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

DR. DAVID GONZALEZ BARCENA

TITULAR DEL CURSO DE ENDOCRINOLOGIA.



DRA. RAQUEL BANUELOS ALVAREZ

DR. DAVID GONZALEZ BARCENA

ASESORES

DRA. KARLA EMILIA ESTRADA MADRIGAL

ALUMNA 4to AÑO ENDOCRINOLOGIA

NUMERO DE PROTOCOLO: 94-690-0329.

UNIDAD DE MEDICINA
1001

AGRADECIMIENTOS

Al **Dr. David González Barcena** con respeto y admiración por crear en los residentes el espíritu de superación.

A la **Dra. Raquel Bañuelos Álvarez** por su valiosa asesoría en la realización de esta tesis.

Al personal de **Medicina Fetal** y a la **Dra Elizabeth Pérez Ochoa** por su valiosa colaboración en el tratamiento y seguimiento de las pacientes incluidas en el estudio.

Al personal de **Medicina Nuclear** y **laboratorio** que participaron para el seguimiento del estudio.

A **ASTA MEDICA** quien proporcionó el análogo antagonista de LH-RH.

DEDICATORIAS

A Dios,

A mis padres,

A mi esposo,

A mis hijos...

a quienes debo lo que soy y constituyen mi razón de ser.

INDICE

Resumen.....	1
Antecedentes científicos.....	3
Planteamiento del problema.....	6
Hipótesis.....	7
Objetivo.....	8
Tipo de estudio.....	9
Descripción operacional de variables.....	10
Material y Métodos.....	15
Criterios de inclusión	
Criterios de no inclusión	
Criterios de exclusión	
Tamaño de la muestra	
Análisis estadístico.....	16
Resultados.....	17
Discusión.....	32
Conclusiones.....	34
Bibliografía.....	35

RESUMEN

TITULO: Evolución de pacientes con miomatosis uterina tratadas con análogo antagonista de Hormona Liberadora de Hormona Luteinizante (LH-RH), SB-75 (Cetrorelix).

OBJETIVO: Describir la evolución de pacientes con diagnóstico de miomatosis uterina candidatas a histerectomía que fueron tratadas con análogo antagonista de LH-RH, SB-75 (Cetrorelix), considerando volumen uterino, ciclos menstruales y fertilidad.

MATERIAL Y METODOS: En el Departamento de Endocrinología del Hospital de Especialidades Centro Médico La Raza, se seleccionaron 28 pacientes con diagnóstico de miomatosis uterina quienes recibieron tratamiento con Cetrorelix, un grupo de 21 pacientes con dosis de 5 y 0.8 mg cada 12 hrs, otro grupo de 7 pacientes con 3 mg cada 48 hrs, vía subcutánea.

Se registró ciclos menstruales, volumen uterino, gestaciones, determinaciones de LH, FSH, Estradiol, laboratorio, antes y después del tratamiento. Las pacientes se enviaron a cirugía continuándose seguimiento posterior a está.

RESULTADOS: Las pacientes tenían edad promedio de 32.5 años, presentaban trastornos menstruales tipo hipermenorrea, opsomenorrea, metrorragia. Con promedio de volumen uterino de 505.89 cc (Rango 99.72-1034.18), y de duración del tratamiento de 3 meses, posterior al cual el volumen uterino fue de 329.86 cc (Rango 44.14-843.62). Observándose reducción del 30.8% (Rango 25.4-84.7) ($p=0.0001$)

A 21 pacientes se les realizó miomectomía y 4 se mantuvieron en observación. Posteriormente se restablecieron ciclos menstruales normales y durante un seguimiento promedio de 33.82 meses, 7 pacientes lograron embarazo a término.

CONCLUSIONES: El tratamiento con análogo antagonista de LH-RH disminuye el volumen uterino y facilita la miomectomía, evita la histerectomía y favorece el restablecimiento de ciclos menstruales normales y fertilidad.

PALABRAS CLAVE: Miomatosis uterina, LH-RH, Fertilidad.

SUMMARY

TITILE: Clinical course of patients with uterine leiomyomata treated with Luteinizing Hormone-Releasing Hormone (LH-RH) Antagonist Analog, SB-75 (Cetrorelix).

OBJECTIVE: To describe the clinical course of patients with uterine leiomyomata who underwent hysterectomy and who were treated with LH-RH antagonist Analog SB-75 (Cetrorelix) taking into consideration uterine volume, menstrual cycles and fertility.

MATERIAL AND METHODS: Twenty-eight patients with the diagnoses of uterine leiomyomata were studied from the Endocrinology Department of the Hospital de Especialidades Centro Médico La Raza. They were treated with Cetrorelix: one group of 21 patients who received 5 and 0.8 mg bid and other group treated with 3 mg every 48 hours by subcutan via.

A record was kept of all menstrual cycles, uterine volumes, pregnancies, levels of LH, FSH, Estradiol and laboratory before and after treatment. All patients were sent to surgery and after that continued follow-up.

RESULTS: Patients had a mean age of 32.5 years, with menstrual irregularities mainly hipermenorrea, opsomenorrea and menometrorragia. Initial mean uterine volume was 505.89 cc (range 99.72-1034.18) and after a 3-month treatment course the mean uterine volume was 329.86 cc (range 44.14-843.62) with a 30.8 % reduction (range 25.4-84.7) ($p=0.0001$).

Twenty-one patients underwent myomectomy and four under observation. Normal menstrual cycles were restored and during a mean follow-up of 33.82 months 7 patients achieved term pregnancies.

CONCLUSIONS: Treatment with LH-RH analog antagonist induces uterine volume reduction and facilitates myomectomy (avoiding hysterectomy) and also favors restoration of normal menstrual cycles and fertility.

KEY WORDS: leiomyoma, LH-RH. Fertility.

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

La miomatosis uterina representa los tumores pélvicos más frecuentes en la mujer, ocurren en el 20 - 30 % de las mayores de 30 años de edad, incrementándose hasta un 50% a partir de los 50 años. Sólo del 20 al 50 % cursan con sintomatología como hemorragia uterina, dolor o tumor pélvico, así como disfunción reproductiva que incluye: infertilidad en el 0.7 - 3% de los casos. Actualmente hay una tendencia de la mujer a retrasar su maternidad por lo que la miomatosis uterina y su asociación con infertilidad se han convertido en un problema clínico de mayor prevalencia, con la posibilidad de aumentar el tamaño del mioma en el primer trimestre del embarazo para permanecer estable en el segundo y tercero (1).

Los miomas uterinos son tumores monoclonales en los que pueden existir aberraciones cromosómicas hasta en el 40% de los casos, encontrando principalmente delección del brazo largo del cromosoma 7 y mutaciones en el gen HMGI - C (2). Además tienen un gran número de receptores a estrógenos y progesterona a nivel del músculo liso del mioma en relación con el tejido normal del miometrio, por lo que existe una respuesta positiva a estrógenos y progesterona (3,4,5).

Se han involucrado varios factores en el inicio y crecimiento de los miomas que dan como resultado una proliferación incontrolada del músculo liso uterino originalmente normal. Entre estos factores se incluyen el Factor de Crecimiento Epidermoide (FCE), Factor de Crecimiento Insulinoide Tipo I y II (FCI I y II), Factor de Crecimiento de Queratinocitos e Insulina. Los estrógenos y la progesterona modulan la expresión de los factores de crecimiento y sus receptores de una manera autocrina y parácrina (6,7,8,9,10).

La participación de otros factores como la presencia de receptores a Endotelina A en el miometrio, estimulan la síntesis de DNA, división celular e hipertrofia de miocitos, fibroblastos y células mesangiales (11,12).

Las mujeres con miomas uterinos tienen una alta incidencia de aborto espontáneo, con una tasa del 18 al 25 %, influyendo en el mal pronóstico un tamaño mayor de 5 cm y la localización en fondo uterino o miomas submucosos. Las complicaciones obstétricas con incidencia del 37% incluyen contracciones y parto pretermino, ruptura prematura de membranas, embarazo ectópico, debidos a obstrucción de las trompas de Falopio y limitación del crecimiento fetal tanto por disminución del espacio como por alteración de la circulación materno fetal, cuando los miomas tienen localización retroplacentaria (13, 14, 15).

El diagnóstico de la miomatosis uterina puede realizarse por clínica cuando el tumor es palpable a la exploración bimanual de pelvis. Los métodos más específicos son el ultrasonido, la tomografía computada y la resonancia magnética de la pelvis (15, 16).

En general el tratamiento de los miomas uterinos sintomáticos ha sido quirúrgico, comprendiendo desde miomectomía hasta histerectomía, ambos procedimientos con opción de cirugía laparoscópica. En la evolución post-miomectomía el tamaño del útero, su contorno y el tamaño de la cavidad endometrial influyen finalmente para lograr un embarazo exitoso (17, 18). La miomectomía laparoscópica tiene menor incidencia de formación de adherencias lo que depende de la localización del mioma y de la presencia de suturas o adherencias previas (19, 20, 21). Algunas series reportan que el 25% de las pacientes tratadas con miomectomía laparoscópica pueden complicarse con fistulas entre la cavidad abdominal y endometrial. En embarazos post miomectomía hay un riesgo alto de ruptura uterina por lo cual está indicada la cesárea (22).

Basándose en la etiología de la miomatosis se inició el uso de análogos agonistas de Hormona Liberadora de Hormona Luteinizante (LH - RH), antes de la miomectomía con el fin de reducir el tamaño del mioma. Su mecanismo de acción es producir una regulación negativa de la secreción de Hormona Luteinizante (LH) y Hormona Foliculo Estimulante (FSH) condicionando supresión en la esteroidogénesis del ovario, equivalente a ooforectomía médica. Múltiples estudios con análogos agonistas reportan una reducción del volumen uterino desde el 36 al 80% con periodos de tratamiento de 2 a 8 meses, sin embargo al suspender la terapia y restablecer la menstruación, existe recidiva de los miomas hasta en un 40% (23).

Una desventaja de los análogos agonistas de LH-RH es que ejercen su efecto en dos fases, la fase inicial consiste en estimulación hipofisaria con aumento en la secreción de LH y FSH, así como de estrógenos y progesterona en los ovarios durante las primeras 48 a 72 horas de iniciada su administración, seguida de una segunda fase de internalización de receptores de membrana de los gonadotropos con consecuente desensibilización y disminución en la síntesis de LH y FSH (24). Mediante estos efectos favorecen la disminución del volumen uterino y de los miomas (25, 26, 27, 28, 29).

Otra de las desventajas del tratamiento con análogos agonistas de LH-RH es el tiempo de tratamiento y en miomas menores a 1.5 cm es tal la reducción de su tamaño que no se logran identificar durante la miomectomía y, posteriormente presentan recrecimiento, mientras que los miomas que desarrollan degeneración requieren de enucleación fragmentaria durante la cirugía (30).

Varios estudios han señalado como predictores de reducción del volumen uterino, en mujeres tratadas con análogos agonistas de LH-RH, los niveles séricos de estrógenos, así como el número y volumen de los miomas (31, 32, 33, 34, 35).

Posteriormente se desarrollaron los análogos antagonistas de LH-RH con acción más potente que los agonistas e inhibición inmediata del eje Hipotálamo-Hipofisis-Gonadas, evitando la estimulación inicial de producción de gonadotropinas y sexoesteroides, así como la exacerbación de enfermedades hormono dependientes producida por los agonistas. Sin embargo dichos antagonistas requerían de altas dosis para suprimir gonadotropinas, motivo por el que se generaron antagonistas con D-arginina u otros residuos básicos en la posición 6 para mejorar su actividad, pero tenían efectos colaterales por liberación de Histamina (36). Entonces se desarrolló el análogo antagonista de LH-RH, SB-75 o Cetrorelix que produce una inhibición rápida del eje Hipotálamo-Hipofisis-Ovario al disminuir la síntesis de RNAm y regulación negativa de receptores hipofisarios a LH-RH, de las 6 a 9 horas de iniciada su administración (37, 38, 39, 40, 41). Está libre de efectos alérgicos y es más potente que otros análogos antagonistas como Nal-Glu, Detirelix, Ganirelix o Antide (42, 43).

A partir de 1983 se inició su uso en México para el tratamiento de Hiperplasia Prostática Benigna y Carcinoma de Próstata reportándose excelentes resultados por el Doctor González-Bárcena y colaboradores (44, 45).

En pacientes con miomatosis uterina tratadas con análogo antagonista se reporta una reducción del volumen uterino del 24 al 80% (43).

Una vez suspendida la terapia con análogo antagonista de LH-RH, SB-75 o Cetrorelix, el tamaño del volumen uterino permanece sin cambios permitiendo mantener útil la cavidad uterina para embarazo posterior. Una vez suspendido el tratamiento, la recuperación del eje Hipotálamo-Hipofisis-Ovario se restablece en forma inmediata con ciclos menstruales regulares (46, 47, 48).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La miomatosis uterina es actualmente una causa frecuente de infertilidad y el tratamiento de las pacientes sintomáticas tradicionalmente ha sido quirúrgico, cuya extensión depende de los síntomas, número, tamaño de los miomas, edad y paridad de la paciente. En algunos casos la miomectomía uterina no siempre es posible y puede ser necesaria una histerectomía en mujeres jóvenes que no han concluido su vida reproductiva.

Basándose en la etiología de los miomas uterinos considerados como tumores hormono-dependientes, cada vez se utilizan más otras formas de tratamiento, y una de las más importantes por preservar la función reproductiva es la terapia con análogos de LH-RH, ya sea agonistas o antagonistas siendo de elección estos últimos por suprimir en forma inmediata el eje Hipotálamo-Hipofisis-Ovario, logrando disminuir el volumen uterino.

Planteamos el siguiente problema:

¿Cuál es la evolución de pacientes con diagnóstico de miomatosis uterina, candidatas a histerectomía, que fueron tratadas con análogo antagonista de LH-RH, SB-75 (Cetrorelix)?:

HIPOTESIS

1. En pacientes con diagnóstico de miomatosis uterina tratadas con análogo antagonista de LH-RH, SB-75:

(Cetrorelix), la evolución es favorable en los siguientes aspectos:

- Disminución del volumen uterino.
- Normalización de los ciclos menstruales.
- Restablecimiento de la fertilidad.

OBJETIVOS

1. Describir la evolución de pacientes con diagnóstico de miomatosis uterina, candidatas a histerectomía que fueron tratadas con análogo antagonista de LH- RH, SB-75 (Cetrorelix), considerando los siguientes aspectos:

- Volumen uterino.
- Ciclos menstruales.
- Fertilidad.

TIPO DE ESTUDIO

DISEÑO:

Número de grupos: Uno, Descriptivo.

Manipulación de variables: No, es un estudio Observacional.

Número de mediciones: mas de 2, Longitudinal.

Recolección de datos: Retrospectivo-Prospectivo.

Relación efecto a causa.

TIPO DE ESTUDIO: ENSAYO CLINICO AUTOCONTROLADO.

GRUPO DE ESTUDIO:

Pacientes con diagnóstico de miomatosis uterina candidatas a histerectomía que fueron tratadas con análogo antagonista de LH-RH.

VARIABLES

A. VARIABLES INDEPENDIENTES:

- Análogo antagonista de LH-RH, SB-75 (Cetrorelix).
- Miomatosis uterina.

B. VARIABLES DEPENDIENTES:

- Evolución de ciclos menstruales.
- Fertilidad.
- Disminución del volumen uterino.
- Ciclo menstrual.

C. VARIABLES DE CONFUSION:

- Número de miomas uterinos.
- Tamaño de miomas uterinos.
- Duración del tratamiento.
- Dosis del tratamiento.
- Paridad.

C. VARIARIABLES DE CONTROL:

- Edad.
- Sintomas.
- Ritmo menstrual.
- Ultrasonido pélvico.
- LH.
- FSH.
- Estradiol.
- Calcio y fósforo séricos.
- Calcio y fósforo en orina de 24 hrs.
- Depuración de creatinina.
- Glucosa.
- Creatinina.
- Colesterol.
- Triglicéridos.
- Hemoglobina.
- Hematócrito.

DESCRIPCION DE VARIABLES

1. VARIABLES DEPENDIENTES:

1.1 FERTILIDAD:

Definición conceptual: Capacidad de concebir en un lapso definido de tiempo y lograr un producto vivo.

Definición operacional: Presencia de embarazo corroborado con Prueba inmunológica del embarazo.

Tipo de variable: Nominal.

Escala de medición: SI/NO.

1.2 VOLUMEN UTERINO:

Definición conceptual: Medida del útero considerado como una viscera hueca elipsoide que requiere para su cálculo de la fórmula : $Volumen\ uterino = \frac{4}{3} \times \pi (R1)(R2)(R3)$.

Donde R1 es la dimensión anteroposterior, R2 es la dimensión longitudinal y R3 la dimensión transversal del útero.

Definición operacional: Se evalúa por ultrasonido pélvico, con Equipo General Electric, Modelo RI 3000, con Transductor sectorial de 3.5 a 5 MHz.

Tipo de variable: Razón numérica continua.

Escala de medición: En centímetros cúbicos (cc).

A. VARIABLES INDEPENDIENTES

1.1 Tipo de tratamiento: Análogo antagonista de LH-RH, SB-75 (Cetrorelix).

Definición conceptual: SB-75 (Cetrorelix) es el más potente de los análogos antagonista de LH-RH, que inhibe la producción de LH, FSH, así como de esteroides sexuales a nivel ovárico.

Es un decapeptido cuya fórmula es:

P- Ac-D-Nal (2), D-Phe (4Cl), D-Pal (3), Ser, Tyr, D-cit, Leu, Arg, Pro, D-ala, -LHRH.

Su mecanismo de acción consiste en la desensibilización de la hipófisis para responder a estímulos de LH-RH mediante la ocupación de receptores a LH-RH hipofisarios, produciendo en forma secundaria una disminución de la producción de gonadotropinas (LH, FSH) y consecuentemente de esteroides sexuales en ovarios, condicionado un estado de hipoestrogenismo que desaparece al suspender el tratamiento, restableciéndose completamente el eje Hipotálamo-Hipofisis-Ovario.

El Cetrorelix a diferencia de otros análogos antagonistas de LH-RH no tiene efectos colaterales, incluyendo aquellos de tipo alérgico.

Definición operacional: Se administraron dos diferentes dosis, una de 5 mg cada 12 hrs por 2 días y posteriormente con dosis de mantenimiento de 0. 800 mg cada 12 hrs via subcutánea (sc). Otra dosis fue de 3 mg cada 48 hrs, via sc.

La dosis fue fija para todas las pacientes, la duración del tratamiento se fue modificando de acuerdo a la respuesta.

Tipo de variable: Nominal.

Escala de medición: SI / NO.

1.2 MIOMATOSIS UTERINA:

Definición conceptual: Neoplasia del miometrio originada en el músculo liso por lo que también se denomina leiomioma.

Se presentan aproximadamente en 25% de las mujeres en edad reproductiva. La etiología incluye mutaciones genéticas, participación de los estrógenos y progesterona en la modulación tanto de factores de crecimiento y sus receptores como el Factor de Crecimiento Insulinóide tipo I y II, Factor de Crecimiento de Queratinocitos, Factor de Crecimiento derivado de Plaquetas, Endotelina A-1 e Insulina.

Se manifiesta por síntomas como sangrado uterino anormal, dolor o tumoración pélvica así como trastornos de la reproducción como infertilidad.

Su diagnóstico se realiza mediante ultrasonido, tomografía computada y resonancia magnética pélvicos. Aunque también se localiza mediante exploración ginecológica bimanual.

Su tratamiento generalmente es quirúrgico. A partir de 1983 se inició tratamiento médico con análogos agonistas y posteriormente antagonistas de LH-RH, con mejor respuesta a estos últimos.

Tipo de variable: Nominal.

Escala de medición: Sí / NO.

1.3 OTROS TRATAMIENTOS: MIOMECTOMIA

Definición conceptual: Resección quirúrgica del mioma con reconstrucción uterina posterior.

Definición operacional: Se realiza en caso de diagnóstico de miomatosis uterina en pacientes que fueron tratadas con análogo antagonista de LH-RH, SB-75 (Cetrorelix).

Tipo de variable: Nominal.

Escala de medición: SI / NO.

MATERIAL Y METODOS

CRITERIOS DE INCLUSION:

- Diagnóstico de miomatosis uterina tanto clínico como por ultrasonido.
- Edad reproductiva.
- Candidatas a histerectomía.

CRITERIOS DE NO INCLUSION:

- Mujeres postmenopáusicas.
- Mujeres sin diagnóstico de miomatosis uterina.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

- Abandono del tratamiento.
- Administración o conservación inadecuada del análogo antagonista.

TAMAÑO DE LA MUESTRA:

La totalidad de pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, y que fueron atendidas en el Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza durante el periodo de 1994-1999.

MATERIAL Y METODOS

El estudio fue realizado en el Departamento de Endocrinología del Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza, así como en el Laboratorio de Medicina Nuclear y Radiología del mismo Hospital durante el periodo de 1994 a 1999.

Se incluyó a 28 pacientes de 21 a 47 años de edad, con diagnóstico de miomatosis uterina, las cuales presentaban ciclos menstruales entre 15 a 90 días. A todas se les realizó diagnóstico clínico de miomatosis uterina y medición del volumen uterino por medio de ultrasonido pélvico con la fórmula $\frac{4}{3} \times \pi \times R1 \times R2 \times R3$, donde R1, R2 y R3 corresponden a los 3 diámetros uterinos. El volumen uterino se midió en cc, mediante un aparato de ultrasonido General Electric modelo RT 3000, con Transductor sectorial de 3.5 a 3 MHz.

Además se hicieron determinaciones de laboratorio (glucosa, colesterol, triglicéridos, calcio y fósforo séricos, calcio y fósforo urinarios, depuración de creatinina en orina de 24 horas), así como determinaciones hormonales (LH, FSH y Estradiol) previo y posterior al tratamiento con Cetorelix. Estas se llevaron a cabo mediante el método Cis-biointernacional (París, Francia), sus resultados fueron expresados como unidades internacionales (UI) para LH y FSH y en picogramos (pg) para el estradiol. Las variaciones intra e interensayo fueron <9%.

El estudio fue aprobado por el Comité Científico de Ética del Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza (Protocolo número 94-690-0329).

Todas las pacientes fueron informadas acerca del estudio, y se obtuvo su consentimiento por escrito. Se mantuvo la confidencialidad de la información.

El análogo antagonista de LH-RH, SB-75 (Cetorelix) fue sintetizado y proporcionado por ASTA Médica (Frankfurt/M, Germany). Para la inyección del análogo cada dosis fue diluida en 1 ml y administrada por vía sc. En un grupo de pacientes (casos 1-21) la dosis inicial fue de 5 mg cada 12 horas por 2 días seguidas por 0.800 mg cada 12 horas, y en otro grupo la dosis fue de 3 mg cada 48 horas. La duración del tratamiento en cada paciente dependió de su evolución. La mayoría de las pacientes fueron enviadas a cirugía y el tratamiento se mantuvo hasta el día previo a está, otras pacientes se mantuvieron en observación.

Una vez analizados los expedientes clínicos, las 28 pacientes se citaron para actualizar información sobre los parámetros que se consideraron en el estudio.

ANALISIS ESTADISTICO

Todos los valores fueron expresados como media y desviación estándar. La significancia estadística fue calculada por medio de la Prueba T de Student pareada. :

RESULTADOS

Se incluyeron 28 pacientes en edad reproductiva, con diagnóstico clínico y ultrasonográfico de miomatosis uterina, con edad promedio de 32.5 años (rango 21-47). Con promedio de gestaciones de 0.78 ± 1.3 (rango 1-7), de paridad de 0.57 ± 1.01 (rango 1-5) y con duración de ciclos menstruales promedio de 28 ± 9.6 X 6 ± 3.76 días. Dieciocho pacientes cursaban con hipermenorrea, 4 con metrorragia, una con opsomenorrea y 5 con sangrado menstrual normal (Tabla 1).

A todas las pacientes se les administró el análogo antagonista de LH-RH, SB-75 (Cetrorelix), a 21 de ellas (casos 1-21) a dosis de 5 mg cada 12 horas por 2 días, seguido de 0.8mg cada 12 horas, via sc, con duración promedio del tratamiento de 4.3 meses (rango 3-10). Estas pacientes tenían un volumen uterino inicial de 314.35 ± 326.90 cc (rango 99.72-1178.39). Otras 7 pacientes (casos 22-28) recibieron Cetrorelix a dosis de 3 mg cada 48 horas, via sc, con un promedio de duración del tratamiento de 1.7 meses (rango 1-2). El volumen uterino inicial fue de 855.93 ± 361.12 cc (rango 180-1304.18).

La duración de tratamiento se consideró de acuerdo a la evolución de cada caso y se mantuvo hasta el día previo a la cirugía.

Las pacientes que recibieron dosis de Cetrorelix de 5 - 0.8 mg, tuvieron un volumen uterino final promedio de 239.35 ± 217.70 cc (rango 38.98-843.62), (disminución del 23.86%). Mientras que en las pacientes tratadas con dosis de 3 mg, disminuyó el volumen uterino a 515.69 ± 218.44 cc (rango 158.72-784.06), (disminución del 39.3%).

El volumen uterino inicial de las 28 pacientes fue de 505.89 ± 352.53 cc (rango 99.72-1304.18) y al final del tratamiento de 329.86 ± 246.23 cc (rango 84.62-44.14) con reducción del volumen uterino de 34.8% (Rango 25.4-84.7). De estas 3 pacientes no respondieron al tratamiento (casos 6, 21 y 24), pero posterior a la cirugía se han mantenido con volúmenes uterinos estables.

Posterior al tratamiento, 23 pacientes fueron enviadas a cirugía, de las cuales a 21 se les realizó miomectomía y cuatro pacientes por adecuada evolución se mantuvieron en observación (casos 9, 15, 17 y 18). Se realizó Histerectomía en una paciente debido a que abandono el tratamiento y dos pacientes por dificultades técnicas durante la cirugía (casos 12, 16, 19).

De las 4 pacientes que se mantuvieron en observación, una cursó con hipermenorrea a los 3 meses de seguimiento (caso 15) no hubo respuesta al tratamiento hormonal y se le realizó histerectomía. Otra paciente (caso 18), a los 16 meses post tratamiento presentó incremento del volumen uterino e hipermenorrea que no cedió con tratamiento hormonal y requirió de histerectomía (Tabla 2). Las 2 pacientes restantes que se han mantenido en observación han evolucionado en forma satisfactoria.

Al mes de finalizado el tratamiento con Cetrorelix, se restableció el eje Hipotálamo-Hipofisis-Ovario y reiniciaron ciclos menstruales regulares.

Posterior a la cirugía el volumen uterino ha permanecido estable en la mayoría de las pacientes (Tabla 3).

Los parámetros de laboratorio se han monitorizado desde el inicio del tratamiento hasta la actualidad presentaron cambios significativos (Tablas 4 y 5), en cuanto a los niveles de hemoglobina los cuales eran menores de 12g/dl en 9 pacientes (Casos 1, 2, 9, 10, 14, 16, 19, 21, 23) con promedio de 10.4 g/dl y se incrementaron posterior al tratamiento debido a la resolución del sangrado uterino anormal, actualmente permanecen estables con promedio de 12.1 g/dl. Los niveles séricos de LH, FSH, Estradiol se suprimieron durante el tratamiento sin embargo se restablecieron a valores normales inmediato a la suspensión del tratamiento. El resto de los estudios de laboratorio permanecieron sin alteraciones durante y después del tratamiento.

De las 21 pacientes en edad reproductiva que aún conservan útero. 12 han manifestado deseo de embarazo (Tabla 6), 5 pacientes no tienen vida sexual activa, 3 utilizan método de planificación familiar local, y 1 abandonó el seguimiento (casos 8).

Los criterios que se consideraron para permitir el embarazo a las pacientes son los siguientes:

1. Tres meses post miomectomía.
2. Ciclos menstruales regulares.
3. Volumen uterino estable.
4. Vida sexual activa.
5. No uso de anticoncepción.

De las 12 pacientes con deseo de embarazo, 9 de ellas lo han logrado, 7 han llegado a término y resuelto mediante cesárea por el antecedente de miomectomía. Una paciente (caso 10) de 33 años de edad tenía antecedente de miomectomía fallida 10 años previos, su volumen uterino inicial fue mayor de 1000cc y durante la miomectomía post tratamiento con Cetrorelix se encontró 2 miomas gigantes con múltiples adherencias que dificultaron la resección del segundo mioma. A los 15 meses post miomectomía se embarazó y presentó aborto a las 10 semanas de gestación por recrecimiento del mioma. Otra paciente de 40 años de edad (caso 13) se embarazó transcurridos 26 meses post miomectomía, cursó con Diabetes Gestacional, oligodramnios y, a las 27 semanas de gestación presentó ruptura prematura de membranas con pérdida fetal. Actualmente una paciente se encuentra embarazada. La evolución de cada una de las pacientes que han logrado embarazos, así como las características de las pacientes que no lo han logrado, se describen en la Tabla 6.

Posterior a la cirugía varias pacientes han presentado alteraciones menstruales que requirieron tratamiento hormonal, se explica los casos a continuación:

Caso 1: Por indicación ginecológica recibió tratamiento con Valerianato de Estradiol y Norgestrel (Progyluton) durante 3 meses posteriores a la cirugía.

Caso 2: Ingreso a cirugía con sangrado uterino anormal y después de la miomectomía, por indicación ginecológica, recibió tratamiento con Valerianato de Estradiol y Norgestrel (Progyluton) durante 3 meses para evitar sinequias, sin embargo ha cursado con amenorrea secundaria a lesión endometrial durante la cirugía por lo que se ha mantenido con tratamiento hormonal con 1.25 mg de Estrógenos Conjugados y Clormadinona 2 mg, cíclicos.

Caso 5: A causa de hipermenorrea recibió tratamiento con Valerianato de Estradiol y Norgestrel (Progyluton) y después Mercilon con cambio posterior a Clormadinona que está suspendida en la actualidad por normalización de los ciclos menstruales.

Caso 6: Presentó hiperplasia endometrial y requirió tratamiento con Clormadinona suspendida actualmente.

Caso 14: Posterior a la miomectomía presentó ciclos menstruales regulares y posteriormente sangrado uterino anormal, con volumen uterino estable, recibió tratamiento con Clormadinona y finalmente se le realizó histerectomía.

Caso 17: Se encuentra en perimenopausia con patrón menstrual de polimenorrea por lo cual recibe tratamiento con Valerianato de Estradiol y Ciproterona cíclicos (Climene);

Caso 23: Con diagnóstico de síndrome de ovarios poliquísticos, cursó con opsomenorrea pretratamiento y requirió Clormadinona, finalmente logró embarazo;

Caso 28: Inició con hipermenorrea post miomectomía por lo que recibe tratamiento con Clormadinona.

Actualmente sólo los casos 2, 17 y 28 continúan con el tratamiento ya señalado.;

TABLA I. CARACTERÍSTICAS DE LAS PACIENTES

EDAD (años)	DOSIS CETRORELIX (mg)	GESTA/ PARA	CICLO MENSTRUAL INICIAL		VOLUMEN UTERINO INICIAL (cc)	TIEMPO TX. (meses)	SEGUIMIENTO (meses)	
			RITMO	PATRON				
21	5-0.8 c/12 hrs	0/0	22-30x8	Hipermenorrea	757.24	3	45	
25		1/1	15-30x6	Metrorragia	942.92	4.5	45	
27		1/1	28x6	Hipermenorrea	314.35	8	54	
29		0/0	30x3	Normal	640.18	4	39	
30		0/0	28x7	Hipermenorrea	337.17	4	50	
30		0/0	28x5	Hipermenorrea	237.21	10	54	
31		1/1	23-25x3	Normal	297.85	3	52	
31		1/1	20-22x6-7	Metrorragia	601.32	3	Abandono	
32		0/0	28x15-30	Hipermenorrea	141.09	3	40	
33		0/0	28x6	Hipermenorrea	1166.01	3	36	
34		0/0	25x3	Hipermenorrea	353.61	5	46	
35		1/1	24-28x3	Normal	222.95	3	Abandono	
36		0/0	25x5	Normal	99.72	5	53	
37		1/1	21x6-8	Metrorragia	158.92	3	Histerectomia ^{36m}	
37		2/2	28x7	Hipermenorrea	248.88	5	Histerectomia ^{3m}	
40		0/0	28x8	Hipermenorrea	236.28	4	Histerectomia	
45		2/2	15x10	Metrorragia	226.25	4	61	
47		7/5	27x8	Hipermenorrea	136.53	4	Histerectomia ^{16m}	
26		0/0	28x7-10	Hipermenorrea	446.8	3	Histerectomia	
27		0/0	28x8	Hipermenorrea	1178.39	4	27	
34		1/0	31x7	Hipermenorrea	345.53	3	29	
28		3.0 c/48 hrs.	0/0	35x4	Hipermenorrea	626.82	1	16
29			1/1	60-90x4	Opsomenorrea	979.53	2	15
33			1/0	28x6	Normal	575.63	2	15
38	0/0		31x4	Hipermenorrea	1304.18	2	17	
36	1/0		28x5	Hipermenorrea	550.76	2	12	
38	1/0		25x2	Hipermenorrea	180	2	12	
32	0/0		25x 7	Hipermenorrea	848.93	1	9	
32.5	0.75/0.55		28.3x6.41		349.57	3	33.82	
5.80	1.3/1.01		9.88x3.67		359.04	1.93	17.19	

¡ TABLA 2. VOLUMEN UTERINO

Caso	Volumen Uterino (cc)						
	Tratamiento		Post tratamiento				
	Inicial	Final	6 sem post tx	1er. semestre	1 año	2 años	Más 2 años (meses)
1	757.24	492.87	128.18	127.45	64.34	78.83	227.5 ⁽²⁵⁾
2	942.92	843.62		77.37	76.09	94.4	112.81 ⁽⁴³⁾
3	314.35	239.35	112.81		140.07	142.3	159.66 ⁽³²⁾
4	640.18	218.29	166.63	132	99.98	163.76	70.81 ⁽³⁷⁾
5	337.17	140.24	102.18	146.82	170.68	131.1	168.47 ⁽⁴⁷⁾
6	237.21	252.45	121.06	50.05	98.24	127.83	91.6 ⁽³⁸⁾
7	297.85	45.83	21.8	Embarazo		132.88	80.04 ⁽⁵¹⁾
8	601.32	307.1	593.15	503.02	Pérdida de seguimiento		
9	141.09	59.39	42.16	Embarazo	58.75	43.4	135.37 ⁽³⁶⁾
10	1166.01	735.88		303.15	263.30	Embarazo	
11	353.61	263.99	125.4		99.27	93.06	140.21 ⁽⁴⁶⁾
12	233	170.42	Histerectomía				
13	99.72	44.14	82.04		89.49	139.11 ²⁶	138.19 ⁽⁵²⁾
14	158.92	101.98	61.26		55.77	115.7	Histerectomía
15	249	109.99	Histerectomía				
16	236	173.03	Histerectomía				
17	226.25	111.16	110	55.55		100.65	117.65 ⁽⁵⁷⁾
18	136.53	38.98	99.41	109.5	241.79	Histerectomía	
19	447	282.2	Histerectomía				
20	1178.39	424	244.88	251.95	196.89	224.27	255.73 ⁽²⁷⁾
21	345.53	559.37	60.97	60.25 ⁷	Embarazo		
22	626.82	398.42	72.27	94.94	114.78		111.87 ⁽¹⁶⁾
23	979.53	721.59	195.65	147.91	Embarazo		
24	575.63	645	70.89	57.3	90.59		90.59 ⁽¹²⁾
25	1304.18	515.69	77.1	Embarazo			
26	550.76	398.37	66.88		57.32		57.32 ⁽¹²⁾
27	180	158.72	111.79	80.82	Embarazo		
28	848.93	784.06	133.4	224.37			224.37 ⁽⁶⁾
X	505.89	329.86	127.26	151.40	119.83	122.0861	136.38
SD	352.53	246.23	115.64	119.75	65.42	44.0383	58.43
P	0.0001	0.0001	1.8268E-05	1.4651E-05	0.0001625	0.002018	5.9235
%U	---	34.8	76.51	72.05	77.88	77.53	74.83

TABLE 3. CASOS DE HISTERECTOMIA

CASO	EDAD (años)	TIEMPO DE TX CON CETRORELIX (meses)	DOSIS DE CETRORELIX (mg)	RESOLUCION INICIAL	EVOLUCION	RESOLUCION FINAL
12	35	3	5 - 0.8	No adherencia al tx⇒	Histerectomía	Histerectomía
14	37	3	5 - 0.8	Miomectomía⇒	Ciclos menstruales normales y a los 36 meses post miomectomía⇒ Sangrado Uterino Anormal ⇒ tx Clormadinona⇒ ausencia de respuesta.	Histerectomía
15	37	5	5 - 0.8	Observación	Ciclos menstruales normales y a los 3 meses post tratamiento con Cetorelix⇒ Sangrado uterino anormal ⇒ No respuesta a Tx Hormonal.	Histerectomía
16	40	4	5 - 0.8	Histerectomía	Dificultades técnicas	Histerectomía
18	47	4	5 - 0.8	Observación	Hipermenorrea a los 16 meses post Cetorelix y crecimiento mioma⇒tx Clormadinona ⇒ausencia de respuesta.	Histerectomía
19	26	3	5 - 0.8	Histerectomía	Dificultades técnicas	Histerectomía

TABLA 4. LABORATORIO INICIAL.

Caso	Glucosa (mg)	Colesterol (mg)	Triglicéridos (mg)	Hemoglobina (gr)	Hematócrito (%)	Calcio Sérico (mg)	Fósforo Sérico (mg)	Calcio urinario (mg)	Fósforo urinario (mg)
1	80	146	86	9.7	32	9.5	3.3	235	588
2	80	256	115	10.6	36.1	8.4	4.1	244	488
3	103	223	194	12.1	38.2	9.3	3.3	394	378
4	85	237	105	14.0	43.3	9.1	4.0	22	13
5	79	158	170	14.7	45.3	8.9	4.5	277	750
6									
7	73	167	35	13.4	42.4	9.3	3.9		
9	81	158	80	11.3	36.2	9.1	3.8	70	
10	80	157	102	7.8	24.8	8.7	4.6		
11	84	166	54	13.6	44.5	10	2.9	371	42
12	98	171	210	13.8	43.9	9.1	4.3	110	903
13									4
14	95	219	108	10.8	37.2			139	48
15	89	190	204	13.5	42.4	8.1	4.7	465	85
16	82	191	52	10.6	34.5	9.2	3.8	184	908
17									
18	84	216	86	13.3	40.3	9.3	3.0	148	621
19	87	189	117	11.8	37.7	9.0	3.6	80	54
20									
21	88	263	94	10.8	34	9.5	2.9	33	35
22	95	172	88	12.1	40.6	10	2.9	30	49
23	97	232	197	10.2	31.1	8.9	4.5	35	72
24	87	152	69	13.1	45	10	3.4	176	39
25	77	135	62	12.5	38.1	8.1	2.8		
26	85	148	99	14.0	42.2	8.9	2.7	170	483
27	90	186	88	14.1	45	10.1	3.0		
28	82	125	61	13.6	41.4	8.9	3.6	80	22
X	86.1	185	108	12.2	39	10	3.6	172	294
SD	7.45	38.8	38.8	4.38	7	0	1.2	131	328

TABLA 5. LABORATORIO Y MEDICINA NUCLEAR ACTUAL.

Caso	FSH (ui/ml)	LH (U/ml)	Estradiol (pg/dl)	Prolactina (ng/ml)	Glucosa (mg)	Colesterol (mg)	Triglicéridos (mg)	Hemoglobina (gr)	Hematócrito (%)	Calcio Sérico (mg)	Fósforo Sérico (mg)	Calcio Urinario(mg)	Fósforo Urinario (mg)	Relación Ca/Cr
1														
2	4	7	153	14,8	88	227	234	11.2	38.6	9.0	3.5	70	78	0.081
3	7	10	105	5.44	69	177	182	12.0	37.5	8.4	3.2	120	78	0.101
4	7.2	20,7	354,2	9,5	85	227	181	15,3	46,7	8,3	3,1	190	550	0,113
5	8	5,3	196,6	7,4	88	155	193	14,2	43,8	8,5	3,7	90	630	0,107
6	5.7	1.33	6.8	15.8	100	146	209							
7	4.7	9.6	267.9	11.8	88	177	77	14.5	43.5	8.7	3.3	64	42	0.077
9	6.9	3.2	2.5	32.42	97	186	238	15.2	46.3	10	3.0	36	49	0.046
10	1.1	1.72	66.7	13.5	89	223	85	12.4	39.4	9.5	4.1	247	284	0.282
11			41.85		91	164	80	12.7	42	9.0	2.5	121	39	0.122
13	2.84	3.46	353	9.96	109	163	228	11.8	39.4	9.6	5.7	158	124	0.110
14	4.9	0.08	37.9	9.5	96	200	114	8.3	30.3					
15	7.9	4.9	80.1		86	232	134	16.7	48.3	8.9	4.4	280	370	0.206
16	8.9	18.4	455.63		86	168	70	10.0	32.7	8.9	3.5	130	810	0.125
17														
18	8.9	10	264.6		105	261	161	12.8	39	9.5	3.0	330	100	0.121
19	6.9	7.6	263.5	4.81	78	124	95	13.1	41.1	8.2	3.4	110	261	0.105
20	6.3	8.1	97.4	10.47	76	170	200	12.3	38.6	9.0	3.6	80	570	0.084
21	2.9	1.8	53.9	4.14	83	241	65	14	45	9.0	2.9	21	287	0.074
22	2.5	3.9	133	42.8	76	131	54	12.1	40.6	8.9	4.2	178	51	0.189
23	5.72	8.0	11.9	3.9	88	261	259	13.3	42.2	10	4.9	35	72	0.290
24	2.88	1.01	114	16.59	93	162	69	14.9	42.9	10.8	4.1	176	39	0.098
25	2.9	2.6	90	8.6	98	211	99	13.8	41.5	9.5	4.5			
26	2.6	3.1	236.5	23.9	97	148	99	13.9	42.3	8.4	3.0	170	483	0.180
27	6.49	4.18	103.1	12.56	91	189	69	15.7	47.9	10.1	3.0			
28	4.8	4.6	88.8	27.5	90	163	62	13.8	42	8.9	3.2	120	850	0.104
X	7.1	10	143	9.5	89	177	114	14.2	42.9	8.9	3.7	127	204	0.130
SD	1.75	6	0.067	3.21	9.17	37.76	68.6	0.7	2.69	0.81	0.65	84.17	280	0.005

· TABLA 6. PACIENTES QUE HAN LOGRADO EMBARAZO

Caso	Edad (años)	Gesta/Para	Tiempo pos tx en lograr embarazo (meses)	Evolución	Producto
23	29	1/1	8	Normal-Cesárea	Masculino
3	31	1/1	35	Normal-Cesárea	Femenino
7	34	1/1	3	Normal-Cesárea	Femenino
9	35	0/0	3	Pre-Eclampsia-Cesárea	Femenino
10	35	0/0	15	Aborto 10 SDG*	---
21	36	1/0	7	Gemelar-Cesarea	Masculino (2)
25	38	0/0	6	Normal-Cesárea	Femenino
27	38	0/0	7	Normal-Cesárea	Masculino
13	40	0/0	26	Diabetes Gestacional, Oligodramnios, RPM**	Pérdida fetal
PACIENTES QUE NO HAN LOGRADO EMBARAZO					
			Tiempo de seguimiento (meses)		
20	29	0/0	21	Vagina estrecha	---
24	33	0/0	26	Esposo: Oligoastenozoospermia.	---
26	35	1/0	11	Desconocido	---

*Semanas de gestación.

**Ruptura prematura de membranas.

TABLA 7. PACIENTES QUE NO BUSCAN FERTILIDAD

CAUSA	CASOS
No tienen vida sexual activa	5 (1, 4, 5, 24, 28)
Usan método de planificación familiar local	3 (2, 6, 11)

TABLA 8. TRATAMIENTO HORMONAL POSTERIOR A MIOMECTOMIA

CASO	DIAGNOSTICO	TRATAMIENTO
1	Indicación ginecológica	Valerianato de Estradiol + Ciproterona (Progyluton)
2*	Indicación ginecológica	estrógenos Conjugados + Clormadinona
5	Sangrado uterino anormal	Valerianato de Estradiol + Ciproterona (Progyluton), Clormadinona
6	Hiperplasia endometrial	Clormadinona
14	Sangrado uterino anormal	Clormadinona
17*	Sangrado uterino anormal	Valerianato de Estradiol + Ciproterona
23	Síndrome de ovarios poliquísticos	Clormadinona
28*	Sangrado uterino anormal	Clormadinona

* Continúan con el tratamiento

TABLA 9. CICLOS MENSTRUALES

Caso	Edad (años)	CICLOS MENSTRUALES			
		Pre tratamiento		Post tratamiento	
		RITMO	PATRON	RITMO	PATRON
1	21	22-30 x 8	Hipermenorrea	30 x 3	Normal
2	25	15-30 x 6	Metrorragia	Lesión endometrial-Amenorrea	
3	27	28 x 6	Hipermenorrea	28 x 3	Normal
4	29	30 x 3	Normal	28 x 3	Normal
5	30	28 x 7	Hipermenorrea	31 x 5	Normal
6	30	28 x 5	Hipermenorrea	30 x 4-5	Normal
7	31	23-25 x 3	Normal	26 x 3	Normal
8	31	20-22 x 6-7	Metrorragia	Pérdida del seguimiento	
9	32	28 x 15-30	Hipermenorrea	29 x 3	Normal
10	33	28 x 6	Hipermenorrea	26 x 4	Normal
11	34	25 x 3	Hipermenorrea	26 x 4	Normal
12	35	24-28 x 3	Normal	Histerectomía	
13	36	25 x 5	Normal	32-34 x 2	Normal
14	37	21 x 6-8	Metrorragia	Histerectomía	
15	37	28 x 7	Hipermenorrea	Histerectomía	
16	40	28 x 8	Hipermenorrea	Histerectomía	
17	45	15 x 10	Metrorragia	30 x 5	Normal con tx.
18	47	27 x 8	Hipermenorrea	Histerectomía	
19	26	28 x 7-10	Hipermenorrea	Histerectomía	
20	27	28 x 8	Hipermenorrea	30 x 4	Normal
21	34	31 x 7	Hipermenorrea	21 x 4-6	Normal
22	28	35 x 4	Hipermenorrea	28 x 3	Normal
23	29	60-90 x 4	Opsomenorrea	Puerperio	
24	33	28 x 6	Normal	30 x 4	Normal
25	38	31 x 4	Hipermenorrea	Puerperio	
26	36	28 x 5	Hipermenorrea	27 x 4	Normal
27	38	25 x 2	Hipermenorrea	Histerectomía post cesárea	
28	32	25 x 7	Hipermenorrea	25 x 4	Hipermenorrea
X	32.5	28.3x6.41		29x5	
SD	5.80	9.68x3.67		2.68x1.28	

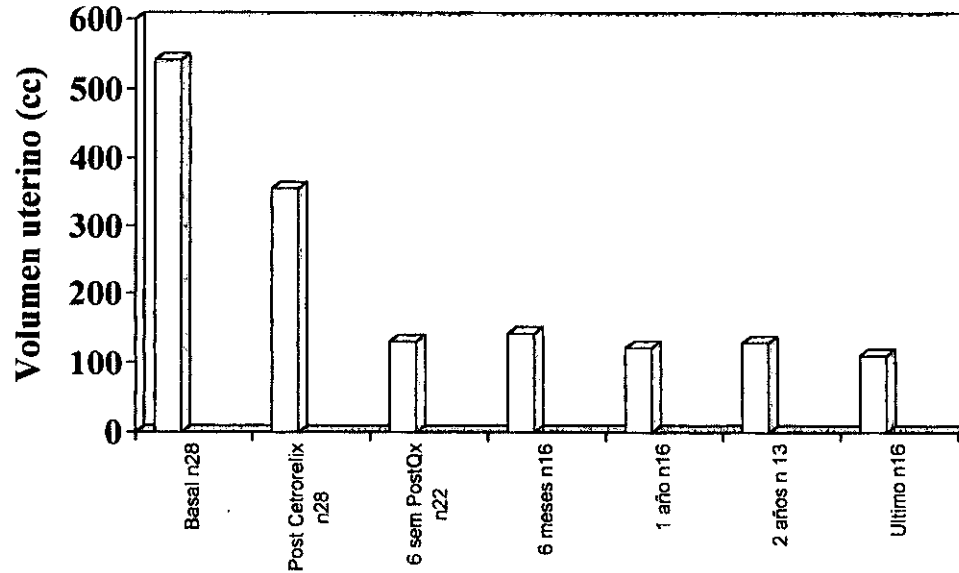


Figura 1

Tratamiento con análogo antagonista de LH-RH permitió un 30.8% de disminución del volumen uterino en pacientes con miomatosis uterina. De las 28 pacientes tratadas sólo 3 respondieron al tratamiento.

Durante el seguimiento de las pacientes se calculó volumen uterino a las 6 semanas post miomectomía (22 pacientes), 6 meses post miomectomía (n 16), al año (n 16), 2 años (n 13) ó más (16 pacientes)

El seguimiento a las 6 semanas post miomectomía se llevo a cabo en 22 pacientes ya que una paciente estaba embarazada.

A los 6 meses post miomectomía el volumen uterino en 16 pacientes se mantenía estable, permanciendo así hasta los 2 años ó más de seguimiento.

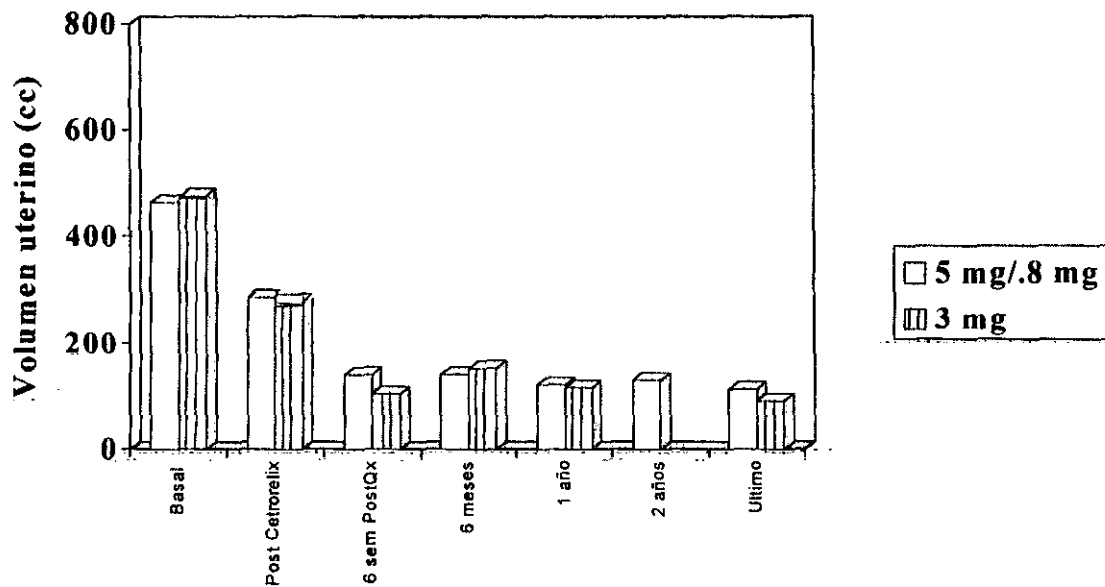


Figura 2

La administración de análogo antagonista de LH-RH en pacientes con miomatosis uterina mostró una disminución significativa del volumen uterino, la cual no mostró diferencias de acuerdo a las dosis administradas en los 2 grupos de pacientes.

Durante un seguimiento promedio de 33.82 meses el volumen uterino ha permanecido estable después del tratamiento.

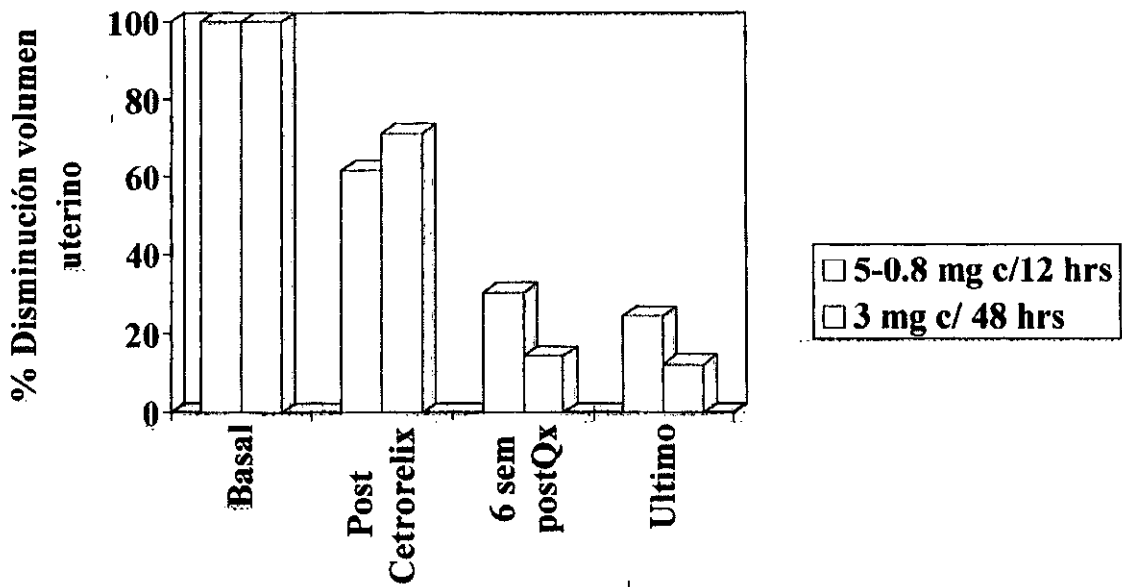


Figura 3. Posterior a la administración de análogo antagonista de I.H-RH no se observaron diferencias significativas en el porcentaje de reducción del volumen uterino en ambos grupos de pacientes.

DISCUSION

La miomatosis uterina constituye una frecuente indicación de histerectomía en pacientes en edad reproductiva. Los miomas uterinos son sexo esteroide dependientes, raras veces se han encontrado durante la pubertad y su progresión se detiene después de la menopausia (3). Los miomas uterinos tienen receptores a estrógenos y progesterona (4, 6), así como sitios de unión específicos para gonadotropinas (5, 7). Múltiples hipótesis han propuesto una relación causal entre miomatosis uterina e infertilidad (14, 15, 19), por lo que se ha encontrado utilidad del tratamiento con análogos de LH-RH en estas pacientes (25, 26, 28).

Los análogos antagonistas de LH-RH, en comparación con los agonistas, causan inhibición inmediata del eje Hipotálamo-Hipofisis-Ovario produciendo efectos terapéuticos más rápido (40, 42). Kettel M y cols. reportan una reducción rápida del volumen uterino y del mioma en respuesta a la administración del análogo antagonista de LH-RH, Nal-Glu. El estado de hipoestrogenismo secundario a la administración de análogos de LH-RH conduce a un descenso en las concentraciones de receptores de estrógenos y de progesterona que están regulados en forma directamente proporcional a la concentración de estrógenos en los tejidos (3, 4). Estudios clínicos han demostrado el bloqueo inmediato del eje Hipotálamo-Hipofisis-Ovario por Cetorelix en comparación con otros análogos antagonistas como Detirelix, Ganirelix, Nal-Glu y Antide, además de que no produce efectos alérgicos (43, 45). Una vez suspendida la terapia con análogo antagonista de LH-RH, SB-75 o Cetorelix, la recuperación del eje Hipotálamo-Hipofisis-Ovario se restablece e inician ciclos menstruales regulares, el tamaño del volumen uterino permanece sin cambios permitiendo mantener útil la cavidad uterina para embarazo posterior (46, 47, 48).

El presente estudio indica que el tratamiento preoperatorio con análogo antagonista de LH-RH, SB-75 (Cetorelix) en pacientes con miomatosis uterina está asociado con una disminución significativa del volumen uterino (disminución del 34.65% con una $p < 0.0001$), esto debido a una desensibilización de los gonadotropos por una ocupación competitiva de receptores a LH-RH y por disminución en la cantidad de receptores para LH-RH en la hipofisis (42, 44, 45, 46), que conduce a hipoestrogenismo secundario por disminución de la producción de sexo esteroides en los ovarios lo que muestra el bloqueo inmediato del eje Hipotálamo-Hipofisis-Ovario.

En 27 pacientes se alcanzó una reducción importante del volumen uterino (del 23.8 al 39.3%) después del tratamiento con Cetrorelix y con ello se facilitó la realización del procedimiento quirúrgico que consistió en miomectomía en 21 pacientes, mientras que 4 pacientes se mantuvieron en observación y otra abandonó el tratamiento. Los estudios de laboratorio mostraron supresión de gonadotropinas durante el tratamiento con el Análogo Antagonista de LH-RH y restablecimiento rápido a sus valores normales al suspenderlo. En pacientes que presentaban anemia los niveles de hemoglobina fueron superiores a los iniciales al terminar el tratamiento.

En todas las pacientes que permanecieron con útero los ciclos menstruales se restablecieron al mes de suspendido el Cetrorelix con una recuperación completa del eje Hipotálamo-Hipofisis-Ovario y catorce pacientes con seguimiento mayor a los 2 años han evolucionado con volumen uterino estable y ciclos menstruales regulares, favoreciendo la fertilidad. De estas, 9 pacientes se han embarazado y siete cursaron con embarazo a término resuelto por cesárea, debido al antecedente de miomectomía y que se trataba de un producto valioso.

Este estudio es válido por tener un tiempo de seguimiento promedio de 33.82 ± 17.19 meses (rango 9 a 61), durante el cual los ciclos menstruales se han regularizado y la reducción del volumen uterino logrado con el tratamiento ha permanecido estable, manteniéndose así la fertilidad en pacientes que aun desean embarazo.

En algunas pacientes fue necesario realizar histerectomía por factores que no competen al tratamiento con Cetrorelix, como es el caso 12 que abandonó el tratamiento, los casos 14 y 15 con sangrado uterino anormal post-miomectomía que aun con tratamiento hormonal no cedieron, los casos 16 y 19 que por dificultades técnicas durante la cirugía se les realizó histerectomía y el caso 18 en quien habrá que considerar si las manifestaciones clínicas estaban asociadas a perimenopausia.

Esta investigación propone una oportunidad de reducir el riesgo de histerectomía y mantener la posibilidad de embarazo en pacientes con miomatosis uterina y deseo de mantener la fertilidad.

CONCLUSIONES

- ❖ El análogo antagonista de LH-RH, SB-75 (Cetrorelix) es útil en el manejo de pacientes en edad reproductiva con miomatosis uterina, que desean conservar útero.
- ❖ El Análogo Antagonista de LH-RH demostró disminuir el volumen uterino hasta en un 30.80%, en las pacientes estudiadas.
- ❖ El uso del Análogo Antagonista de LH-RH disminuye la incidencia de Histerectomía en pacientes con Miomatosis Uterina que estaban programadas previamente para tal procedimiento y facilita la realización de miomectomía al disminuir la cantidad de sangrado durante el procedimiento quirúrgico, evitando la lesión de la cavidad uterina y favorece la fertilidad en aquellas pacientes que aún desean embarazo.
- ❖ Posterior al tratamiento con Análogo Antagonista de LH-RH se restablecen los ciclos menstruales en forma normal.
- ❖ El volumen uterino y los ciclos menstruales permanecen estables durante el seguimiento mayor a dos años en las pacientes con miomatosis uterina tratadas con Cetrorelix.

BIBLIOGRAFIA

1. -Lanouette J, Diamond M. Pregnancy in Women with Myoma Uteri. *Infertil Reprod Med Clin North Am* 1996;7:19-31.
2. Barbieri R. Reduction in the Size of a Uterine Leiomyoma following Discontinuation of an Estrogen-Progestin Contraceptive. *Gynecol Obstet Invest* 1997;43:276-7.
3. - Tamaya T, Fujimoto J, Okada H. Comparison of Cellular levels of Steroid Receptors in Uterine Leiomyoma and Myometrium. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1985;64:307-9.
4. - Rein MS, Friedman AJ, Stuart JM, et al. Fibroid and myometrial steroid receptors in women treated with gonadotropin-releasing hormone agonist leuprolide acetate. *Fertil Steril* 1990;53:1018-23.
5. - Vu K, Greenspan D, Wu T, et al. Cellular Proliferation , Estrogen Receptor , Progesterone Receptor , and bcl-2 Expression in GnRH Agonist – Treated Uterine leiomyomas . *Human Pathol* 1998;29:359–63.
6. -Dawood Y, Med M, Sabir N. Growth Factors and Leiomyomas. *Infertil Reprod med Clin North Am* 1996;7:5-18.
7. -Imai A ,Ohono T , Lida K , et al . Gonadotropin – Releasing Hormone Receptor in Gynecologic Tumors. *Cancer* 1994;74:2555–61.
8. -Chandrasekhar Y, Heiner J, Ostrankpe C, et al. Insulin – like Growth Factor I and II Binding in Human and Leiomyomas. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:64-9.
9. -Longo K, Sun Y, Gore A. Insuline – like Growth Factor – I Effects on Gonadotropin-Releasing Hormone in GT1-7 Cells. *Endocrinology* 1998;139:1125– 32.
10. -Vollenhoven B, Herington A, Healy D. Messenger Ribonucleic Acid Expression of the Insulin-Like Growth Factors and their Binding Proteins in Uterine Fibroids and Myometrium. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:1106–10.
11. -Breufler M, Vacher M, Fournier T, et al. Endothelin A Receptors in Human Uterine Leiomyomas. *Obstet Gynecol* 1997;90:727-30.
12. -Hsu CH, Lin Y, Wang S, et al. Immunomodulation in Women With Endometriosis Receiving GnRH Agonist. *Obstet Gynecol* 1997;89:993-8.
13. -Sullivan M, Guzick D. The Natural History on Uterine Myomas. *Infertil Reprod Med Clin North Am* 1996;64:1-3.

- 14.-Vergani P, Ghidini A, Strobelt N, et al. Do Uterine Leiomyomas Influence Pregnancy Outcome. *A J Perinatol* 1994;11:356-58.
- 15.-Exacoustos C, Rosati P. Ultrasound Diagnosis of Uterine Myomas and Complications in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 1993;82:97-101.
- 16.-Entman S. Miomatosis Uterina y Adeniosis. *Tratado de Ginecología de Novak* 1996:391-400.
- 17.-Buttraman V, Reiter R. Uterine Leiomyomata: Etiology, Symptomatology, and Management. *Fertil Steril* 1981;36:433-44.
- 18.-Nezath C, Nezath F, Silfen S, et al. Laparoscopic Myomectomy. *Int J Fertil* 1991;36:275-80.
- 19.-Vercellini P, Maddalena S, Giorgi O, et al. Abdominal Myomectomy for Infertility: A Comprehensive Review. *Hum Reprod* 1998;13: 873-79.
- 20.-Ramos AM, Arredondo MM, Martínez A, et al. Leiomiomatosis Uterina. Informe de 77 casos. *Ginecol Obstet Mex* 1990;68:138-41.
- 21.-Dubuisson JB, Fauconnier A, Chapron Ch, et al. Second Look after Laparoscopic Myomectomy. *Hum Reprod* 1998;13:2102-6.
- 22.-Golan D, Aharoni A, Gonen R, et al. Early Spontaneous Rupture of the Post Myomectomy Gravid Uterus. *Int J Gynecol Obstet* 1990;31: 67-70.
- 23.-Lemay A, Maheux R. GnRH Agonist in the Management of uterin leiomyoma. *Infertil Reprod Med Clin North Am* 1996;7:33-55.
- 24.-Herrera T, Guerra Garza A, Reyes H, et al. Agonistas de GnRH en Ginecología I. *Ginecol Obstetd Mex* 1992; 60:146-51.
- 25.-Friedman A. Uso de Agonistas de Hormona Liberadora de Gonadotropinas antes de Miomectomia. *Clin Obstet Gynecol* 1993;3:620-29.
- 26.-Nakamura Y, Yoshimura Y. Tratamiento para Leiomiomas Uterinos en Perimenopáusicas con Agonistas de la Hormona Liberadora de Gonadotropinas. *Clin Obstet Gynecol* 1993;63:630-36.

- 27.- Carr B, Marshburn P, Weatherall P, et al. An Evaluation of the Effect of Gonadotropin – Releasing Hormone Analogs and Medroxyprogesterone Acetate on Uterine Leiomyomata Volume by Magnetic Resonance Imaging : A Prospective , Randomized ; Double Blind , Placebo – Controlled ,Crossover Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:1217-23.
- 28.-Friedman A, Daly M, Juneau-Norcross M, et al. A Prospective, Randomized Trial of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Plus Estrogen-Progestin or Progestin “Add-Back” Regimens for Women with Leiomyomata Uteri. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:1439-45.
- 29.-Stejernquist M. Treatment of Uterine fibroids with Gn-Rh Analogues prior to Hysterectomy. *Acta ObstetGynecol Scand* 1997;76:94-7.
- 30.-Fedele L, Vercellini P, Bianchi S, et al. Treatment with GnRH Agonists before Myomectomy and the Risk of Short-term Myoma Recurrence. *British J Obstet Gynaecol* 1990;97:393-6.
- 31.-Friedman A, Daly M, Juneau –Norcross M, et al. Predictors of Uterine Volume Reduction in Women with Myomas Treated with Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist*. *Fertil Steril* 1992;58:413-15.
- 32.-Zullo F, Pellicano M, De Stefano R, et al. A Prospective Randomized Study to Evaluate Leuprolide Acetate Treatment before Laparoscopic Myomectomy: Efficacy and Ultrasonographic Predictors. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:108-12.
- 33.-Palomba S, Affinito P, Tommaselli G, et al. A Clinical Trial of Effects of Tibolone Administered with Gonadotropin – Releasing Hormone Analogues for the Treatment of Uterine Leiomyomata . *Fertil Steril* 1998;70: 111-18
- 34.-Gregoriou O, Konidaris S, Vitoratos N, et al. Gonadotropin-Releasing Hormone Analogue Plus Therapy for the Treatment of Endometriosis: A Randomized Controlled trial. *Int J Fertil* 1997;42:406–11.
- 35.-Vavalá V, Lanzone A, Monaco A, et al. Postoperative GnRH Analogue Treatment for the Prevention of Recurrences of Uterine Myomas after Myomectomy. A Pilot Study. *Gynecol Obstet Invest* 1997; 43:251-54.
- 36.- González-Bárcena D, Kastin AJ, Coy DH, et al. Suppression of Gonadotropin Release in Man by an Inhibitory Analogue of Luteinizing Hormone – Releasing Hormone. *Lancet* 1977;2:997-98.
- 37.-Lumsden M, West Ch, Baird D. Goserelin Therapy before Surgery for Uterine Fibroids. *Lancet* 1987;3:36-7.
- 38.-Redding T, Schally A. LHRH Agonist and Antagonist. *J Endocrinol* 1990;126:309-15.

- 39.-Kettel LM, Yen SC. Terminology for GnRH Antagonists. *Fertil Steril* 1994;61: 995.
- 40.Pinski J, Lamharzi N, Halmos G, et al. Chronic Administration of the Luteinizing Hormone – Releasing Hormone (LHRH) Antagonist Cetrorelix Decreases Gonadotrope Responsiveness and Pituitary LHRH Receptor Messenger Ribonucleic Acid Levels in Rats. *Endocrinology* 1996;137:3430-36.
- 41.-González – Bárcena D, Vadillo Buenfil M, Garcia Procel E, et al. Inhibition of Luteinizing Hormone, Follicle-Stimulating Hormone and Sex-steroid Levels in Men and Women with a Potent Antagonist Analog of Luteinizing Hormone-Releasing Hormone, Cetrorelix (SB-75). *Eur J Endocrinol* 1994;131:286-92.
- 42.-González-Bárcena D, Vadillo M, Gómez O, et al. Responses to the Antagonistic Analog of LH-RH (SB-75, Cetrorelix) in Patients with Benign Prostatic Hiperplasia and Prostate Cancer. *Prostate* 1994;24:84-92.
- 43.- González-Bárcena D, Vadillo M, Cortez A, et al. Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Antagonist Cetrorelix as Primary Single Therapy in Patients with Advanced Prostatic Cancer and Paraplegia due to Metastatic Invasion of Spinal Cord. *Urology* 1995;45:275-81.
- 44.-Kettel M, Murphy A, Morales A. Rapid Regression of Uterine Leiomyomas in Response to Daily Administration of Gonadotropin-Releasing Hormone Antagonist. *Fertil Steril* 1993;60:642-6.
- 45.-González-Bárcena D, Bañuelos Alvarez R, Cardenas Cornejo I, et al. Treatment of Uterine Leiomyomas with Luteinizing Hormone – Releasing Hormone Antagonist Cetrorelix. *Hum Reprod* 1997;12:2028-35.
- 46.-Felberbaum R, Gerner U, Ludwig M, et al. Treatment of Uterine Fibroids with a Slow – Release Formulation of the Gonadotrophin Releasing Hormone Antagonist Cetrorelix. *Hum Reprod* 1998;13:1660-8.
- 47.-Parazzini F, Vercellini P, De Giorgi O, et al. Efficacy of Preoperative Medical Treatment in Facilitating Hysteroscopic Endometrial Resection, Myomectomy and Metroplasty: Literature Review. *Hum Reprod* 1998;13: 2592-7.
- 48.-Sommer L, Zanger K, Yong T, et al. Seven-day Administration of the Gonadotrophin-Releasing Hormone Antagonist Cetrorelix in Normal Cycling Women. *Eur J Endocrinol* 1994;131:280-5.