



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO.**

**FACULTAD DE MEDICINA.**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO.**

**HOSPITAL GENERAL "DR. GONZALO CASTAÑEDA".**

**TRATAMIENTO DE LA MIOMATOSIS UTERINA CON ANALOGOS DE LA GnRH  
EN LA PREMENOPAUSIA.**

**TESIS.**

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA Y  
OBSTETRICIA.**

**PRESENTA:**

**DRA. ELISA ADRIANA MUCIÑO LUGO.**

**ASESOR Y DIRECTOR DE TESIS: DR. ALFREDO ALANIZ SANCHEZ.**

**JEFE DEL SERVICIO DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA.**

**FOLIO:**

**358. 2009**



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. ALBERTO TREJO LINO.**

**DIRECTOR DEL HOSPITAL GENERAL DR. GONZALO CASTAÑEDA.**

---

**DR. JUAN AGRAZ SANCHEZ REBOLLO.**

**SUBDIRECTOR DEL HOSPITAL GENERAL "DR. GONZALO CASTAÑEDA".**

---

**DR. GUSTAVO CASTRO HERRERA.**  
**JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION.**

---

**DRA. ALMA BRISEIDA ARAGON SANTOS.**  
**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA.**

---

**DR. ALFREDO ALANIZ SANCHEZ.**  
**JEFE DE SERVICIO DE GINECOLOGIA.**  
**ASESOR Y DIRECTOR DE TESIS.**

## **AGRADECIMIENTOS.**

Son tantas las personas a las cuales debo parte de este triunfo, de lograr alcanzar mi culminación académica, la cual es el anhelo de todos los que así lo deseamos.

Definitivamente, primero que nada a Dios, por darme la fuerza para siempre alcanzar mis metas.

A mis padres, hermanos, mi abuela y amigos, por darme la estabilidad emocional, económica y sentimental para poder llegar hasta este logro, que definitivamente no hubiese podido ser realidad sin ustedes. GRACIAS por darme la posibilidad de que de mi boca salga esa palabra...FAMILIA. Padre y madre, serán siempre mi inspiración para alcanzar mis metas, por enseñarme que todo se aprende y que todo esfuerzo es al final recompensa. Su esfuerzo, se convirtió en su triunfo y el mío, los AMO y nunca dejaré de agradecerles.

A todos mis amigos pasados y presentes; pasados por ayudarme a crecer y madurar como persona y presentes por estar siempre conmigo apoyándome en todas las circunstancias posibles, también son parte de esta alegría.

A mi asesor de tesis, a todos mis demás maestros y a todos aquellos, que han quedado en los recintos más escondidos de mi memoria, pero que fueron partícipes en la realización de esta meta, GRACIAS.

## INDICE.

Introducción.....	1
Prólogo.....	2
Resumen.....	3
Abstract.....	4
Planteamiento del problema.....	5
Marco teorico.....	6
Objetivos.....	12
Hipótesis.....	13
Justificación.....	14
Diseño Metodológico.....	15
Resultados.....	19
Análisis y discusión.....	29
Conclusiones.....	31
Glosario.....	32
Anexos.....	33
Bibliografía.....	35

## **INTRODUCCION.**

La miomatosis uterina es una de las patologías ginecológicas más frecuentes y la sintomatología en ocasiones obliga a la paciente a acudir a la consulta de urgencias por el sangrado excesivo que en ocasiones se presenta, los miomas uterinos son tumores benignos desarrollados a expensas de fibras musculares lisas y que contienen tejido conectivo en cantidad variable, como elemento de sostén, la prevalencia aumenta con la edad y se presenta hasta en el 20 a 50% de las mujeres, diversos estudios mencionan que los miomas uterinos son tumores benignos en los cuales se ha demostrado que son dependientes de estrógenos y progestágenos, por lo que en la paciente premenopáusica el tratamiento conservador a base de análogos de GnRh (que bloquean la secreción de LH y FSH) pueden ser benéficos y así evitar el tratamiento quirúrgico. La administración de los análogos de GnRH (tanto agonistas como antagonistas) produce la supresión del eje hipófiso-gonadal con la consiguiente inhibición en la secreción de LH, FSH y de los esteroides sexuales. Por esta razón, los análogos de GnRH están indicados en todas aquellas situaciones clínicas en las que se desea una supresión, ya sea de las gonadotrofinas (pubertad precoz, contracepción), como de los esteroides sexuales (endometriosis, hiperplasia de próstata, cáncer hormonodependiente, miomatosis uterina).

Los análogos de la GnRh utilizados en este estudio, son el acetato de leuprolide ampolleta de 11.25 mg y goserelina implante de 10.8 mg, ambos de aplicación trimestral por vía intramuscular y por vía subcutánea respectivamente.

El propósito de este estudio es demostrar la utilidad de los análogos de la GnRh como tratamiento conservador de la miomatosis uterina en la premenopausia, disminuyendo los costos en comparación con el tratamiento quirúrgico y además evitar el riesgo de someter a una paciente a cirugía con riesgo quirúrgico elevado o antecedentes quirúrgicos que puedan complicar la cirugía.

## **PROLOGO.**

Debido a que la miomatosis uterina es la patología del tracto genital más frecuente en la mujer, es importante saber todos los tipos de tratamiento con los que contamos en la actualidad tanto médicos como quirúrgicos. Existen múltiples tratamientos médicos los cuales se utilizan por tiempos prolongados y finalmente no remiten la sintomatología de la miomatosis uterina por lo que representan un gasto importante para las instituciones de salud y para el sector privado. Afortunadamente en nuestra institución contamos con los análogos de la GnRh los cuales pueden ser benéficos en las pacientes con miomatosis uterina premenopáusicas si son bien seleccionadas. Espero que esta información sea de apoyo para todos aquellos que nos dedicamos a la atención de la salud de la mujer.

Agradezco de todo corazón a todos mis maestros (los médicos ginecoobstetras del Hospital Dr. Gonzalo Castañeda) por todas sus enseñanzas y por su apoyo en la realización de este estudio.



## **RESUMEN.**

**Objetivo:** aplicar acetato de Luprolide trimestral de 11.25 mg y goserelina implante de 10.8 mg a pacientes con miomatosis uterina sintomática en la premenopausia y con útero menor de 14 centímetros, durante 6 meses, con seguimiento por ultrasonido por un año.

**Material y Métodos:** 50 pacientes con miomatosis uterina sintomática premenopáusicas manejadas con acetato de leuprolide y 50 de las mismas características manejadas con goserelina implante trimestral de 10.8 mg, se les realizó ultrasonido pélvico al inicio y a los seis meses postratamiento, así como biometría hemática de inicio y de control.

**Resultados:** hubo una disminución en promedio del tamaño uterino del 15% con ambos medicamentos, desaparición de los miomas en el 28% de las pacientes y disminución en el tamaño hasta de un 72%, el sangrado disminuyó en un 38%, 62% quedaron en amenorrea durante los primeros 6 meses, al año 25% presentaron sangrado escaso, 66% continuaban en amenorrea y 9% con sangrado moderado, el dolor desapareció en un 87% de las pacientes y la distensión abdominal en un 92%, la anemia se corrigió en el 100% desde los primeros meses de tratamiento, observando un aumento de la hemoglobina en promedio de 2 gr., 14% terminaron en histerectomía total abdominal, en donde el hallazgo más frecuente era la presencia de miomas submucosos de más de 2 cms de diámetro, los síntomas secundarios más frecuentes fueron: bochornos 43%, artralgias 21%, cefalea 12%, disminución de la libido 10%, cambios en el estado de ánimo 17%, sequedad vaginal 10%, de las 8 pacientes a las cuales se les realizó densitometría ósea, 4% presentaron osteopenia y 4% con densitometría ósea normal.

**Conclusiones:** Se demuestra la utilidad de este tipo de tratamiento conservador en las pacientes premenopáusicas con miomatosis uterina sintomática y con útero menor de 14 centímetros, evitando así la cirugía en un 86% de las pacientes.

## **ABSTRACT.**

**Objective:** Implement quarterly Luprolide acetate 11.25 mg and 10.8 mg goserelin implant for patients with symptomatic uterine fibroid uterine premenopausal uterus and under 14 inches for 6 months with ultrasound monitoring for one year.

**Methods:** 50 patients with symptomatic uterine fibroid uterine premenopausal managed with leuprolide acetate and 50 of the same features managed with implant goserelin 10.8 mg quarterly, pelvic ultrasound was performed at baseline and at six months post-treatment and home blood count and control.

**Results:** There was a decrease in uterine size average of 15% with both drugs, the disappearance of fibroids in 28% of patients and reduced in size up to 72%, bleeding was reduced by 38%, 62% were amenorrheic during the first 6 months, the year 25% had scanty, 66% were still amenorrheic, and 9% moderate bleeding, the pain disappeared in 87% of patients and abdominal distention in 92%, anemia is corrected in 100% from the first months of treatment, observing an increase in hemoglobin of 2 g on average., 14% ended in total abdominal hysterectomy, where the most common finding was the presence of submucosal fibroids of more than 2 cms in diameter, the most common side symptoms: hot flashes 43%, arthralgia 21%, headache 12%, decreased libido 10%, changes in mood 17%, vaginal dryness 10%, of the 8 patients in which Bone densitometry was performed, 4% were osteopenic and 4% with normal bone densitometry.

**Conclusions:** We demonstrated the usefulness of this type of conservative treatment in premenopausal patients with symptomatic uterine fibroid uterine and under 14 centímetros uterus, thus avoiding surgery in 86% of patients.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

El uso de análogos de la GnRh en la miomatosis uterina sintomática en la premenopausia, disminuirá la sintomatología y el volumen del útero, evitando así el tratamiento quirúrgico en el Hospital Dr. Gonzalo Castañeda.

## **MARCO TEORICO.**

Los miomas son tumores pélvicos sólidos que ocurren en un 20% de las mujeres en edad reproductiva. Los agonistas de GnRh, los cuales inducen una castración médica, ahora se usan para tratar los leiomiomas uterinos porque las hormonas esteroides ováricas han demostrado promover el crecimiento de estas neoplasias. La mayoría de los miomas uterinos disminuyen como resultado de la administración de GnRh. Se cree que esta disminución es debida en parte a los cambios en las células del leiomioma.

Kawaguchi, et-al, estudiaron los efectos directos de las hormonas ováricas en la estructura de las células del leiomioma uterino. Ellos reportaron más miofilamentos en células del leiomioma uterino cuando las células fueron incubadas en un medio conteniendo ambos, estrógenos y progesterona, en comparación con la incubación de cada uno solo. Estos datos sugieren que el tamaño de cada célula del leiomioma puede reducir por el decremento en los miofilamentos causado por la disminución en los niveles de hormonas ováricas.

El mecanismo a través del cual los análogos de GnRH median su resultado está aún bajo discusión. Parece que, aparte de la reducción en los estrógenos circulantes, cambios hemodinámicos en la sangre que suministra al útero y el mioma son envueltos en esta respuesta. Este efecto de GnRH es causado por disminución de la expresión de óxido nítrico sintetasa y causado por vasoconstricción.

El crecimiento de los miomas es fuertemente relacionado en las mujeres con el estado hormonoesteroideo y es generalmente aceptado que los miomas dependen de los estrógenos y progesterona ováricos. Dependiendo de la fase del ciclo menstrual, éstos pueden ser encontrados en altas concentraciones en el miometrio, lo cual puede explicar el crecimiento del leiomioma sobre el miometrio. Los leiomiomas también contienen altas concentraciones de estrógenos, los cuales pueden ser formados in situ desde

los andrógenos a través de la enzima aromatasas. Ambas, la enzima aromatasas y la actividad de la misma han sido encontradas en los leiomiomas, mientras el miometrio normal contiene virtualmente nueve. Alternativamente, sustancias libres de estrógenos pueden ser derivados de la conjugación en la circulación de sulfato de estrógeno por estrona sulfatasas, la cual también ha sido encontrada en los leiomiomas. La concentración y biosíntesis de los receptores de estrógenos, de esta manera son los determinantes del ambiente local de estrógenos, los cuales pueden jugar un papel importante en el rol del crecimiento de los miomas. El índice de estradiol/estrona puede ser visto como una medida indirecta para el efecto neto de la actividad de 17B-hidroxiesteroide deshidrogenasa. Estas enzimas catalizan la conversión de 17-cetoesteroides a la forma de 17B-hidroxiesteroide deshidrogenasa biológicamente más activa (ejemplo: estrona a estradiol) o viceversa, dependiendo del subtipo de enzima. Varios estudios muestran que la terapia con GnRh tiene un efecto directo e indirecto en la actividad de la 17B-hidroxiesteroide deshidrogenasa en el miometrio, por medio del cambio del balance entre estrógenos dentro del tejido de estradiol a estrona. Este efecto es menor en tejido con leiomiomas, resultando en una menor disminución en los niveles de estradiol.

Los análogos de GnRh han mostrado un decremento en el tamaño del útero y del mioma uterino por un 20-50%. En algunos estudios, la terapia con GnRh disminuye la pérdida de sangre uterina debido a los miomas, también han mostrado un incremento del hematocrito en el preoperatorio o disminución de la pérdida de sangre en la cirugía. Además, disminuye el flujo de sangre uterino que ha sido detectado por análisis del flujo Doppler en pacientes tratadas con GnRh. Se dice que puede ocurrir necrosis, estos cambios sugieren que los análogos de GnRh causan isquemia en la lesión(miomas).

Varios estudios sugieren que el decremento en el tamaño de los vasos y/o cambios arterioscleróticos pueden ser el mecanismo para la necrosis asociada con el tratamiento con análogos de GnRh. Además se ha visto que estos cambios son predominantes en la muscular pequeña de las arterias más que en las arteriolas, las cuales muestran estar bajo regulación autonómica.

El acetato de leuprolide es un análogo sintético de la hormona natural liberadora de gonadotropina(GnRH). Se efectuó una isomerización del D-isómero de la leucina, por glicina, en la sexta posición de un decapeptido. Luego se unió la mitad etil amida del grupo carboxilo de la prolina en la posición nueve, hecho que indujo la formación de un nonapeptido. La fórmula abreviada del acetato de leuprolide es /D-Leu6,des-Gli-N H<sub>2</sub> 10,Proetilamida9/-GnRH. La fórmula química es 5-Oxo-L-prolil-L-histidil-L-triptofil-L-seril-L-tirosil-D-leucil-L-leucil-L-arginil-N-etil-L-acetato de prolinamida. Acetato de leuprolide para suspensión depot, es una fórmula granulada estéril liofilizada, que al mezclarse con un diluyente se transforma en una suspensión fácilmente inyectable. Cada ampolleta con una dosis única de acetato de leuprolide contiene: acetato de leuprolide (3.75mg), gelatina purificada (0.65mg), un copolímero de ácidos DL-láctico y glicólico (33.1mg) y D-manitol (6.6mg). En un proceso de producción de etapas múltiples, el acetato de leuprolide en polvo se transforma en una forma de dosificación que permite una inhibición uniforme de la secreción de gonadotropinas. El diluyente que acompaña a acetato de leuprolide es una mezcla especial que proporciona el vehículo adecuado para la reconstitución y administración de la droga activa.

El acetato de leuprolide de depósito proporciona la misma potente inhibición de las gonadotropinas pituitarias y de la esteroidogénesis testicular y ovárica que la inyección subcutánea diaria. Aún no se tiene un conocimiento completo del mecanismo exacto por el cual se logra este efecto.

Al igual que la inyección subcutánea diaria, durante los primeros días de tratamiento, Lucrin Depot produce un incremento de los niveles circulantes de la hormona luteinizante (LH) y de la hormona folículo-estimulante (FSH), con la consiguiente elevación del estradiol. Dentro de la primera semana después de la administración de acetato de leuprolide de depósito, se produce una disminución de los niveles plasmáticos de LH, estradiol y progesterona. En las mujeres premenopáusicas, los estrógenos se reducen a niveles posmenopáusicos. Estas disminuciones ocurren en una a tres semanas después del inicio del tratamiento. La vasodilatación parece ser el efecto adverso más común (55%), otros efectos adversos presentados en más del 5% de las pacientes fueron artralgias(5%), cefalea(10%), inestabilidad emocional(7%), insomnio(6%), disminución de libido(8%) y vaginitis(13%).

El acetato de leuprolide está contraindicado para aquéllas pacientes embarazadas o susceptibles de estarlo durante el tratamiento. Los estudios teratológicos realizados en conejo demostraron un posible aumento dosis-dependiente de las malformaciones fetales. Sin embargo, estudios similares realizados en ratas no arrojaron los mismos resultados. En los conejos que recibieron las dosis de prueba más altas de acetato de leuprolide y en las ratas que recibieron la más alta dosis de prueba para ese grupo, se observó un aumento de la mortalidad fetal y una disminución del peso corporal fetal. Estos defectos serían un resultado lógico de la alteración hormonal producida por la droga.

La goserelina, contiene un potente análogo deca péptido sintético de hormona liberadora de hormona luteinizante(LHRH), conocido también como análogo agonista de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). El acetato de goserelina se describe químicamente como una sal acetato de [D-Ser(But)6,Azgly10]LHRH. Su estructura química es piro-glu-his-trp-ser-tyr-D-ser(but)-leu-arg-pro-azgly-NH<sub>2</sub>, acetato[C<sub>59</sub>H<sub>84</sub>N<sub>18</sub>O<sub>14</sub> (C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>)<sub>x</sub>, donde x = 1 a 2.4].

El acetato de goserelina es un polvo blanco grisáceo, con un peso molecular de 1269 daltones (base libre), libremente soluble en ácido acético glacial, soluble en agua, ácido clorhídrico 0.1 M, hidróxido de sodio 0.1 M, dimetilformamida y dimetil sulfóxido y prácticamente insoluble en acetona, cloroformo y éter. La goserelina se presenta como un producto estéril, biodegradable, que contiene acetato de goserelina equivalente a 3.6 mg de goserelina y en otra presentación que equivale a 10.8 mg de goserelina. Está destinado a administrarse por inyección subcutánea con liberación continua durante un período de 28 días y 90 días. El acetato de goserelina se dispersa en una matriz de copolímero de ácidos D,L-láctico y glicólico (13.3 a 14.3 mg/dosis) que contiene menos del 2.5% de ácido acético y hasta un 12% de sustancias relacionadas con goserelina, presentada como un cilindro estéril de 1 mm de diámetro, de color blanco a crema, precargado en una jeringuilla especial de un solo uso, con aguja de calibre 16 x 0.5 mm provista de una funda de protección (jeringuilla SafeSystem), y está envuelta en una bolsa de papel de aluminio laminado, sellada, a prueba de la luz y la humedad, que contiene una cápsula desecante. Los estudios del copolímero de ácidos D,L-láctico y glicólico han indicado que es completamente biodegradable y que carece de potencial antigénico demostrable.

En la mujer, una regulación decreciente similar de la glándula pituitaria, por la exposición crónica a goserelina, causa supresión de la secreción de gonadotropina, una reducción en el estradiol sérico hasta valores correspondientes al estado posmenopáusico, y es de esperar que conduzca a una reducción del tamaño y la función de los ovarios, reducción en el tamaño del útero y de la glándula mamaria, así como una regresión de los tumores que responden a la hormona sexual, si están presentes. Dentro de las 3 semanas después de la administración inicial, el estradiol sérico es suprimido hasta valores similares a los observados en las mujeres posmenopáusicas; sin embargo, después de lograr la supresión, se observaron elevaciones aisladas de estradiol en el 10% de las pacientes participantes en los estudios clínicos. LH y FSH séricas se suprimen hasta valores de fase folicular dentro de las cuatro semanas después de la administración inicial del fármaco y generalmente se mantienen a este nivel con el uso continuo de goserelina.



En el 5% o menos de las mujeres tratadas con goserelina, las concentraciones de FSH y LH tal vez no se supriman a valores de fase folicular en el día 28 posterior al tratamiento, con el uso de una sola inyección de implante de 3.6 mg. En ciertas personas, tal vez no se logre la supresión de cualquiera de estas hormonas hasta dichos valores con goserelina. Las concentraciones de estradiol, LH y FSH vuelven a los valores previos al tratamiento dentro de las 12 semanas después de la última administración del implante en todos, excepto casos raros.

#### ANALISIS DE DATOS.

- a) Captura y validación de la información en la computadora.
- b) Gráficas y tablas con los datos obtenidos por variable.
- c) Pruebas estadísticas utilizadas:
  - Frecuencia.
  - Porcentajes.
  - Media.
  - Mediana.
  - Moda.
  - Rangos.

## **OBJETIVO GENERAL.**

- Observar la disminución de la sintomatología y del tamaño uterino en pacientes premenopáusicas con miomatosis uterina con el uso de análogos de GnRH.

## **OBJETIVOS ESPECIFICOS.**

- 1.- Aplicar goserelina de 10.8 mg vía subcutánea cada 3 meses durante 6 meses.
- 2.- Aplicar acetato de Leuprolide de 11.25 mg vía intramuscular cada 3 meses durante 6 meses.
- 3.- Valorar la disminución del sangrado de acuerdo al patrón menstrual previo.
- 5.- Cuantificar la hemoglobina antes y después del tratamiento.
- 6.- Cuantificar el volumen uterino por USG pélvico antes y después del tratamiento.
- 7.- Cuantificar los síntomas secundarios más frecuentes durante y después del uso de los análogos de GnRh.
- 8.- Observar la disminución del dolor en las pacientes premenopáusicas con miomatosis uterina manejadas con análogos de GnRH.
- 9.- Identificar a las pacientes premenopáusicas con miomatosis uterina sintomática tratadas con análogos de GnRH que ya no fueron sometidas a Histerectomía total abdominal.

## **HIPOTESIS.**

Verdadera.

- Los análogos de GnRH disminuyen la sintomatología y evitan el tratamiento quirúrgico en pacientes con miomatosis uterina sintomática en la premenopausia.

Falsa.

- Los análogos de GnRh no disminuyen la sintomatología y no evitan el tratamiento quirúrgico en pacientes con miomatosis uterina sintomática en la premenopausia.

## **JUSTIFICACION.**

La histerectomía total abdominal es la cirugía que con mayor frecuencia se realiza en ginecología en el Hospital General “Dr. Gonzalo Castañeda” y en los demás hospitales del resto del mundo, por la sintomatología de la miomatosis uterina que conlleva riesgos en la paciente durante y después de la cirugía , por lo que los análogos de GnRH se pueden utilizar como tratamiento conservador y así disminuir los costos.

## **DISEÑO METODOLOGICO.**

a) Características del lugar donde se realizará el estudio:

En el Hospital General Dr. Gonzalo Castañeda Escobar, servicio de Ginecología.

b) Tipo de Estudio:

Prospectivo, transversal, descriptivo, observacional.

c) Universo de trabajo:

## **CRITERIOS DE INCLUSION.**

- 50 pacientes premenopáusicas con diagnóstico de miomatosis uterina tratadas con acetato de leuprolide ampolleta trimestral 11.25 mg durante un periodo de seis meses.
- 50 pacientes premenopáusicas con diagnóstico de miomatosis uterina tratadas con goserelina implante subdérmico trimestral 10.8 mg durante un periodo de seis meses.
- Las pacientes deben aceptar el tratamiento y estar de acuerdo en que pueden presentar síntomas secundarios.
- Deben aceptar ser parte del estudio.
- Pacientes con miomatosis uterina de pequeños y medianos elementos, con útero menor de 14 centímetros.
- Pacientes que cuenten con USG pélvico de inicio y de control.
- Pacientes que lleven seguimiento al menos de 1 año en la consulta externa de ginecología del Hospital Dr. Gonzalo Castañeda.
- Deben contar con biometría hemática inicial y de control de las consultas subsecuentes.

- Se valorará los cambios del sangrado uterino anormal secundario a miomatosis uterina.
- Se valorará las modificaciones del dolor abdominal antes y después del tratamiento.
- Se valorarán los síntomas más frecuentes secundarios al uso de análogos de GnRH.
- Se valorará cuántas pacientes de las que se manejan con análogos de GnRH terminaron con tratamiento quirúrgico y cuáles no.
- Se valorará el promedio de edad de las pacientes que tengan mejor respuesta al tratamiento conservador.

#### CRITERIOS DE EXCLUSION.

- Pacientes con sangrado uterino anormal no diagnosticado.
- Pacientes con sangrado uterino anormal secundario a alguna otra patología ginecológica.
- Embarazo.
- Pacientes sin USG pélvico de control.
- Pacientes que no cumplan con el tratamiento completo.
- Pacientes con cáncer cervicouterino.
- Pacientes con cáncer de endometrio.
- Pacientes que no cuenten con Biometría Hemática de control.
- Pacientes con diagnóstico de miomatosis uterina tratadas con análogos de GnRh y que en el reporte de patología no se corrobora el diagnóstico.
- Pacientes jóvenes.

- CRITERIOS DE ELIMINACION.
- Pacientes que no acudan a su consulta subsecuente.
- Pacientes que decidan suspender el tratamiento.
- Pacientes que no estén convencidas de iniciar el tratamiento.

d) RECURSOS HUMANOS:

Personal del archivo.

Personal de la Biblioteca.

Autor y coautor del trabajo de investigación.

RECURSOS FISICOS.

Ampolletas de acetato de leuprolide trimestral de 11.25 mg(100)

Implante subdérmico de goserelina trimestral de 10 mg(100)

Expedientes clínicos.

Computadora personal.

Memoria USB.

RECURSOS FINANCIEROS.

USG pélvico \$ 991.00 (2)

Biometría Hemática \$ 100.00 (2)

Acetato de Leuprolide 11.25 mg \$ 5000.00 (2)

Goserelina 10.2 mg \$ 5000.00 (2)

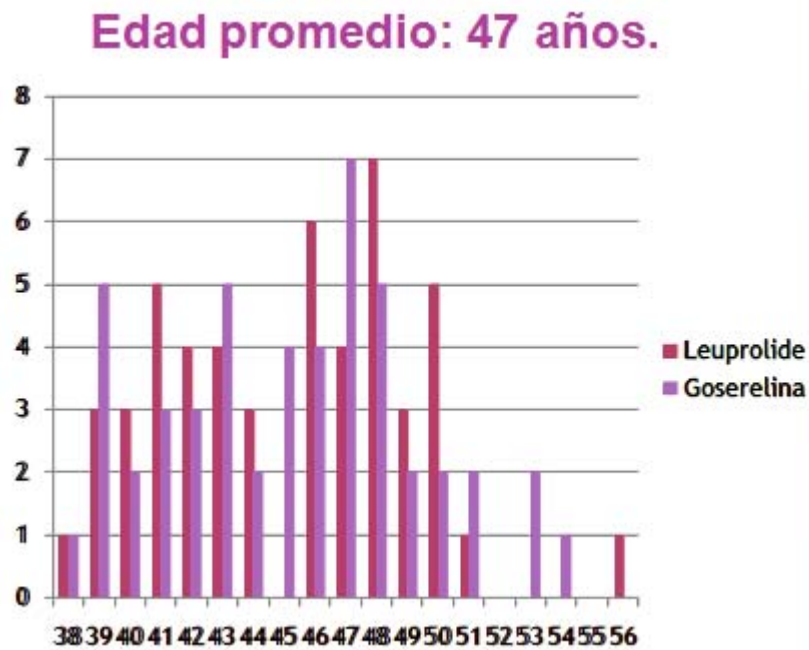
Total \$ 11,091.00

## **CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.**

- Revisión de expedientes y recopilación de datos:  
de noviembre del 2008 a mayo del 2009.
- Tabulación, gráficas y análisis de datos:  
junio del 2009.
- Análisis final de resultados:  
Julio del 2009.
- Entrega de trabajo final:  
Agosto del 2009.

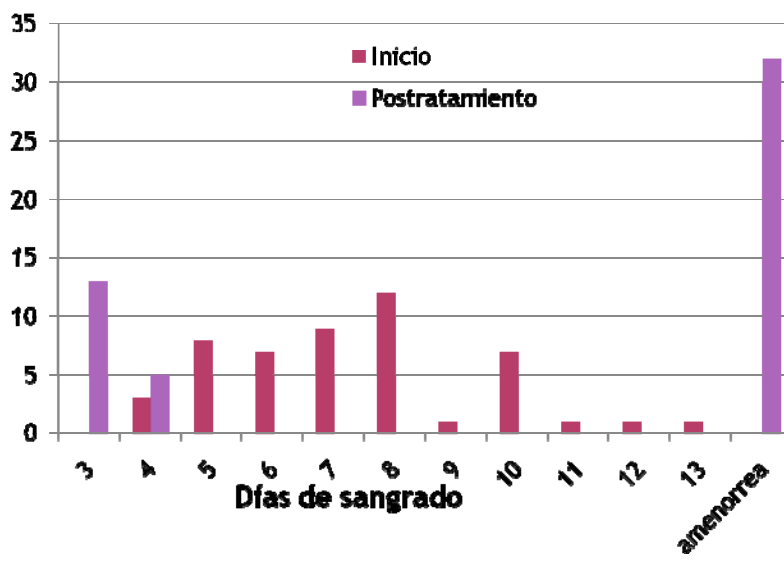


## RESULTADOS.



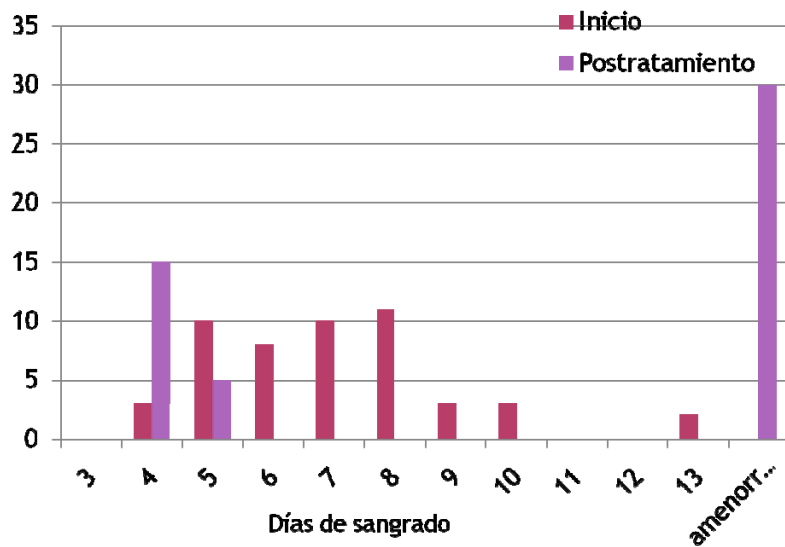
El rango de edad de las pacientes fue de 38 a 56 para ambos medicamentos, con un promedio de 47 para goserelina y 48 para acetato de leuprolide. La edad mínima de las pacientes manejadas con acetato de leuprolide fue de 38 años y la máxima de 56 años, en el caso de las que se manejaron con goserelina la edad mínima fue de 38 años y la máxima de 54 años de edad.

## SANGRADO CON LEUPROLIDE.



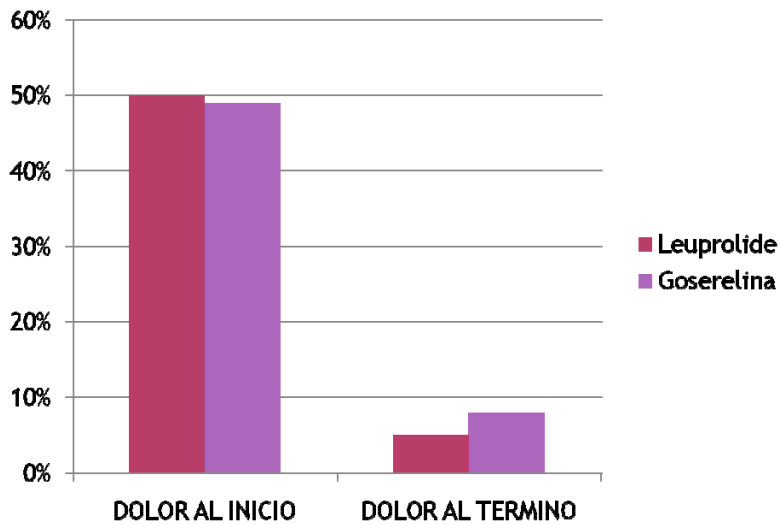
Los días de sangrado eran de 3 a 13 días previo al tratamiento con acetato de leuprolide, en donde todas las pacientes referían aumento considerable del sangrado menstrual, posterior a los 6 meses de tratamiento el 64% de las pacientes terminaban en amenorrea, el 10% con 4 días de sangrado escaso y el 26% con 3 días de sangrado escaso.

## SANGRADO CON GOSERELINA.



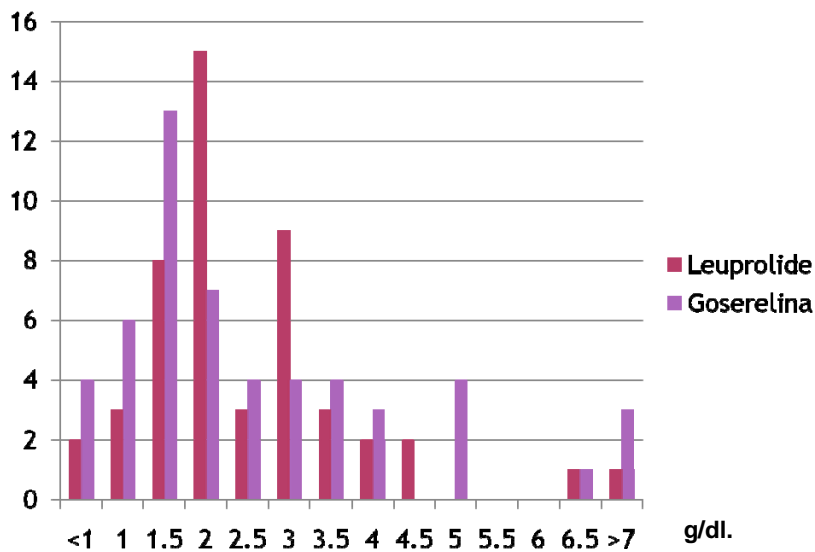
Los días de sangrado previo al uso de goserelina, eran de 4 hasta 13 días, con un promedio de 8 días en el total de las pacientes, con aumento considerable en la cantidad del sangrado, posterior al tratamiento, 60% quedaron en amenorrea, 30% con 4 días de sangrado escaso y 10% con 3 días de sangrado escaso.

## DOLOR AL INICIO Y A 6 MESES.



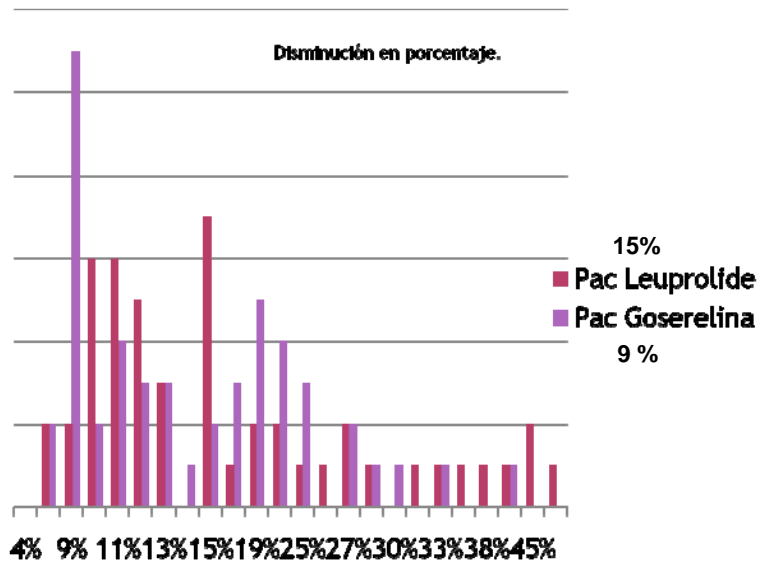
Antes del inicio del tratamiento, 100% de las pacientes tratadas con acetato de leuprolide presentaban dolor, posterior a los 6 meses de tratamiento el 10% de las pacientes presentaban dolor mínimo y esporádico. Las pacientes manejadas con goserelina, 98% presentaban dolor al inicio y al término del tratamiento 16% continuaban con dolor moderado a mínimo.

## AUMENTO DE HEMOGLOBINA.



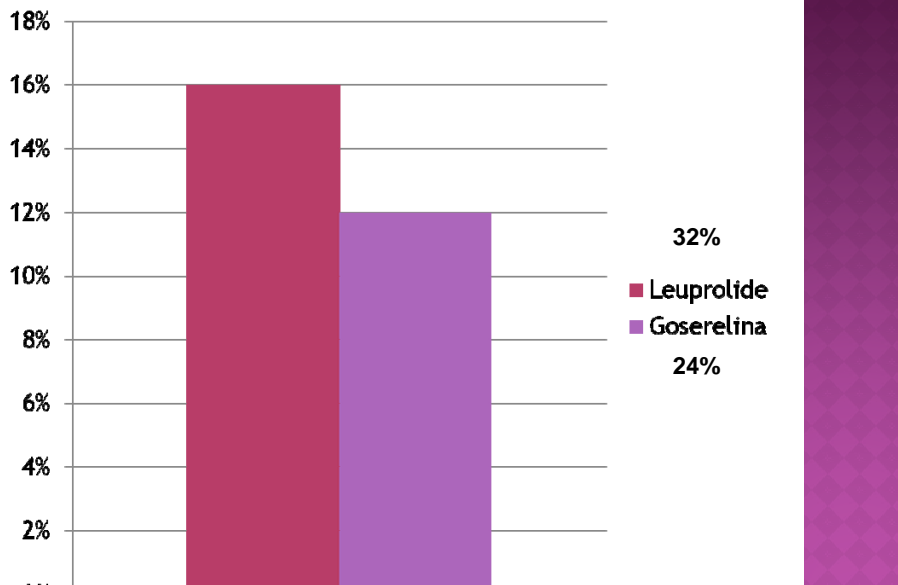
Las pacientes manejadas con estos dos análogos de la GnRh, presentaron un aumento significativo de su hemoglobina, con un aumento de 1 hasta 7 gramos, con un promedio de aumento de 2 gramos con acetato de leuprolide y de 1.5 con goserelina, cabe mencionar que no todas las pacientes requerían de prescripción de hematínicos vía oral por lo que probablemente no se veía un aumento considerable.

## TAMAÑO UTERINO.



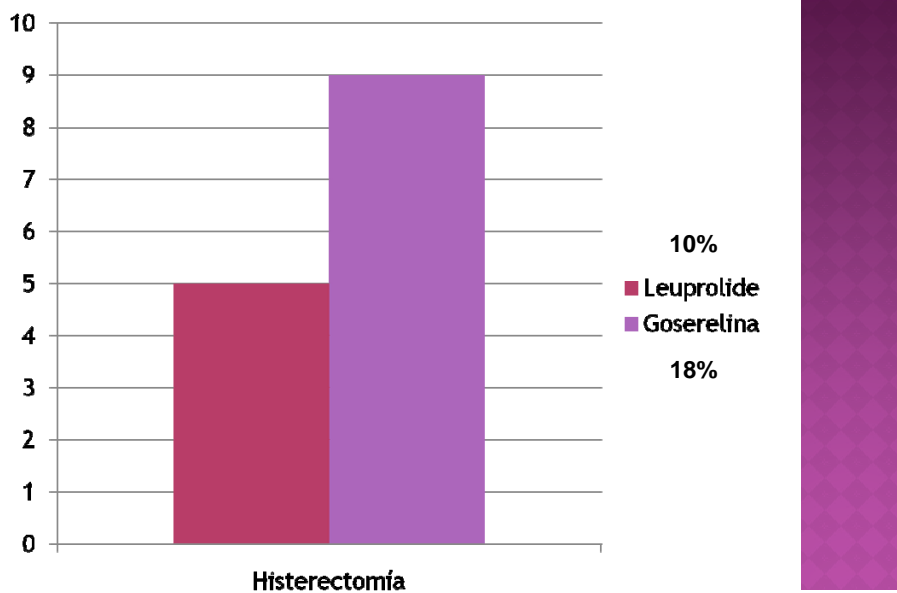
En cuanto al tamaño uterino, se observó una disminución de un 4% hasta un 48% con acetato de leuprolide, con promedio de 15%, y con goserelina una disminución del 4% hasta un 42%, con un promedio de 9% lo que se correlaciona con la literatura.

## DESAPARICION DE LOS MIOMAS.



Hubo desaparición de los miomas de pequeños elementos en un 32% y 24% respectivamente de las pacientes incluidas en este protocolo de estudio, obviamente con desaparición por completo de la sintomatología.

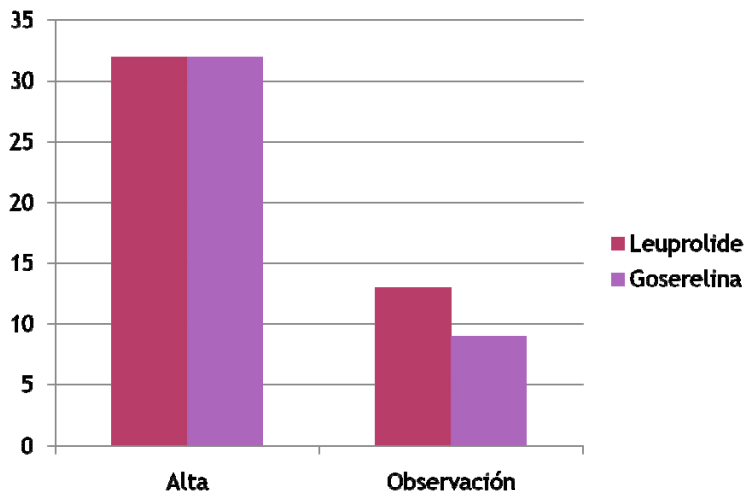
## HISTERECTOMIA.



De las cien pacientes incluidas en el estudio, 10% de las manejadas con acetato de leuprolide terminaron en histerectomía total abdominal y 18% de las manejadas con goserelina terminaron en histerectomía total abdominal, haciendo referencia que estas pacientes histerectomizadas presentaban la gran mayoría miomas submucosos e intramurales de 3-4 centímetros en el reporte de histopatología.

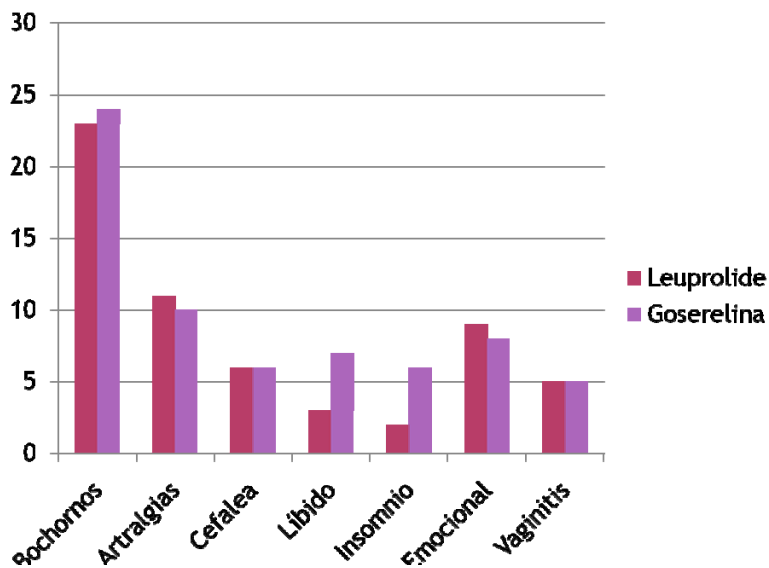


## EVOLUCION AL AÑO.



En cuanto a la evolución de las pacientes al año, se observó que 64% de las pacientes manejadas con ambos tipos de análogos de GnRh , se dieron de alta por mejoría, el 26%(32 pacientes) de las tratadas con acetato de leuprolide, se mantuvieron en observación del patrón menstrual o el sangrado y ya sin tratamiento médico, el 18% (9 pacientes)de las manejadas con goserelina también se mantuvieron en observación y sin tratamiento médico.

## EFFECTOS SECUNDARIOS DE LOS ANALOGOS DE LA GNRH.



De los efectos secundarios que más se presentaron con el uso de análogos de GnRh fueron: bochornos en un 46% y 48% respectivamente con acetato de leuprolide y goserelina, artralgias en un 22 y 20%, cefalea en el 12% de las pacientes con ambos medicamentos, disminución de la libido en el 6 y 14%, insomnio en el 4 y 12%, alteración del estado emocional en el 18 y 16%, vaginitis atrófica en el 10% de las pacientes manejadas con acetato de leuprolide y goserelina respectivamente.

## **ANALISIS Y DISCUSION.**

Sabemos que la mayor parte de los casos de miomatosis uterina son asintomáticos. Sólo del 20 al 50% cursan con síntomas y éstos dependen del tamaño, localización y número de los tumores. Puede haber hemorragia uterina anormal, anemia, dolor y datos de compresión a órganos adyacentes, esto último depende del volumen uterino. La hemorragia uterina anormal se debe a ruptura del tejido endometrial (mioma submucoso) o dilatación del sistema venoso uterino (mioma intramural), además de estar involucrados factores de crecimiento. 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 dichos elementos se incluyen aumento del número de receptores para estrógenos y progesterona, así como sitios específicos de reconocimiento para factor liberador de hormona luteinizante (LH-RH) a nivel del músculo liso del mioma, que varían su concentración dependiendo de la fase del ciclo menstrual. Los estrógenos y la progesterona modulan la expresión de diversos factores de crecimiento como: Factor de crecimiento epidermoide (FCE), factor de crecimiento insulinoide tipos I y II (FCI I y II) y factor de crecimiento de queratinocitos e insulina, que influyen en el crecimiento de los miomas. En el miometrio hay además endotelina .A., que estimula la síntesis de DNA, división celular e hipertrofia de miocitos, fibroblastos y células mesangiales. Otro hallazgo es la proteína Bcl-2, inhibidora de apoptosis que se expresa abundantemente en los miomas y, que aumenta su efecto con la progesterona y su expresión se mantiene en el tratamiento con análogos agonistas de LH-RH. Otros mediadores son el péptido relacionado con la parathormona (PTHrP), que aumenta el crecimiento celular local en forma autocrina y paracrina<sup>2</sup> y el factor supresivo tumoral mac25, con expresión menor en los miomas grandes: > 120 cc de volumen.

En el presente estudio se confirma lo mencionado en la literatura en relación a la disminución del tamaño uterino, de la sintomatología de la miomatosis uterina y con ello la disminución del tratamiento quirúrgico de la miomatosis uterina en la premenopausia al bloquear a la hormona liberadora de gonadotropinas con el uso de los análogos de GnRh. Es importante mencionar que se debe realizar a toda paciente con miomatosis uterina sintomática un protocolo de estudio completo en el cual se deba descartar un proceso maligno para así asegurar un mejor pronóstico a la paciente. Los síntomas secundarios al uso de los análogos de la GnRh encontrados en este estudio, son muy similares a lo referido en la literatura en relación con la supresión de LH y FSH.

## **CONCLUSIONES.**

En el presente estudio, se concluye la utilidad de los análogos de GnRh en las pacientes con miomatosis uterina sintomática premenopáusicas, observando una franca mejoría de la sintomatología del sangrado y una disminución del volumen uterino así como de los miomas, por lo que el tratamiento conservador con este tipo de medicamentos evita someter a la paciente a una cirugía e implica realizar un protocolo de estudio y en ocasiones estancias hospitalarias muy largas cuando se presentan complicaciones y por lo tanto los costos se elevan demasiado en comparación con el tratamiento conservador, se evita además el riesgo quirúrgico tan elevado que en ocasiones tiene la paciente por la presencia de enfermedades como cardiopatías, diabetes mellitus, hipertensión arterial, múltiples cirugías previas, etc. Se debe seleccionar a la paciente candidata a este tipo de tratamiento conservador en cuanto a la edad de la paciente, tamaño uterino, realizando una buena historia clínica y los adecuados estudios de laboratorio o gabinete que nos apoyen a descartar patologías malignas, para que el éxito del tratamiento sea certero. Se recomienda realizar a la paciente, sobre todo si tiene factores de riesgo para osteoporosis, una densitometría ósea para descartar osteopenia u osteoporosis, y dar calcio y vitamina D, que de por sí ya están indicados por la premenopausia.

## GLOSARIO DE TERMINOS.

Amenorrea: se define como la ausencia temporal o permanente del flujo menstrual.

Análogos: análogo es una parte u órgano en un animal que tiene la misma función que otra parte u órgano en un animal diferente.

Antagonistas: es una sustancia que tiene efectos contrarios o negativos que los agonistas.

Agonistas: es aquella sustancia que es capaz de unirse a un receptor y provocar una respuesta en la célula.

Gonadotropinas: o gonadotrofinas, son una serie de hormonas secretadas por la hipófisis (glándula pituitaria) que están implicadas en la regulación de la reproducción en los vertebrados. Hay tres gonadotropinas: la hormona luteinizante, la hormona estimulante del folpículo y la gonadotropina coriónica humana.

Leiomiomas: tumor benigno que crece en el tejido muscular del útero o miometrio.

Miofilamentos: son fibras que conjuntas forman la miofibrilla, están constituídos por dos proteínas: la actina y la miosina.

Posmenopausia: es el periodo reproductivo posterior a la menopausia.

Premenopausia: es el periodo reproductivo anterior a la menopausia.

Teratogénico: son aquellos agentes que pueden inducir o aumentar la incidencia de las malformaciones congénitas cuando se administran o actúan en un animal preñado durante su organogénesis.

## **ANEXOS.**

### **COSTO DE LA HISTERECTOMIA TOTAL ABDOMINAL Y PROTOCOLO DE ESTUDIO PREQUIRURGICO.**

USG pélvico \$ 991.00

Biopsia de endometrio \$ 670.00

Estudios preoperatorios \$ 475.00

Radiografía de tórax \$ 300.00

Electrocardiograma \$ 670.00

Valoración por Medicina Interna \$ 632.00

Valoración por Anestesiología \$ 632.00

HTA \$ 11,660.00

Día cama \$ 2,480.00 (3 días de EIH)

Banco de sangre \$ 1,500.00

Medicamentos \$ 2,000.00

Total \$ 26,970.00

Figura 1. USG pélvico que muestra la presencia de miomatosis uterina de pequeños elementos con dimensiones uterinas de 10.2x6.7x4.23 cm. (Paciente femenino de 40 años de edad).

Figura 2. USG pélvico que muestra la presencia de miomas de 0.5,0.4 y 0.3 mm.(control a los 6 meses de tratamiento).

Figura 3. USG pélvico con dimensiones uterinas de 9.2x4x6.3 cm. al año de tratamiento con análogos de GnRh. (misma paciente).



## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

- **Bozzini N., Rodrigues C., Domingos A., et-al. Effects of treatment with gonadotropin releasing hormone agonist on the uterine leiomyomata structure. Acta Obstet Scand 2003: 82:330-34.**
- **Kanelopoulos S., Dendrinou A., Oikonomou P., et-al. Doppler-ultrasound as a predictor of uterine fibroid response to GnRH therapy. J of Gynecol and Obstet 2003: 82; 41-7.**
- **Van de Ven J., Donker T., Blankenstein M., et-al. Differential effect of gonadotropin-releasing hormone analogue treatment on estrogen levels and sulfatase activity in uterine leiomyoma and myometrium. Fert and Steril 2001:75(1):125-30.**
- **Ito F., Kawamura N., Ichimura T., et-al. Ultrastructural comparison of uterine leiomyoma cells from the same myoma nodule before and after gonadotropin-releasing hormone agonist treatment. Fert and Steril 2001: 75.;1: 125-29.**
- **Joanne L., Rutger MD., Robert Sinow., et-al. Leuprolide Acetate Treatment and Myoma Arterial Size. Obstet and Gynecol 1995:86(3):386-88.**
- **Andrew J.Friedman, David I.Hoffman, Florence Comite et-al. Treatment of Leiomyomata Uteri With Leuprolide Acetate Depot: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study. Obstet and Gynecol 1991: 77(5):720-25.**
- **Abbott Laboratories de México., Lucrin Depot: acetato de leuprolide de aplicación mensual, una nueva generación de análogos de GnRh. 2003;3-10.**

- **Andrew J.Friedman, Treatment of leiomyomata uteri with short-term leuprolide followed by leuprolide plus estrogen –progestin hormone replacement therapy for 2 years: a pilot study. Fertil Steril 1989:51(3);526-28.**
- **C.Smart, J.T.Hindley, L.Regan, et-al. Gonadotropin-Relasing Hormone and Magnetic-Resonance-Guided Ultrasound Surgery for Uterine Leyomiomata. Obstet and Gynecol 2006:108(1);49-54.**
- **Andrew J.Friedman, Beryl Benacerraf, Debra Harrison, et-al. A randomized, placebo-controlled, double-blind study evaluating the efficacy of leuprolide acetate depot in the treatment of uterine leiomyomata. Fertil Steril 1989:51(2);251-56.**
- **Elizabeth A.Stewart and Romana A.Nowak. Clinical commentary: new concepts in the treatment of uterine leiomyomas. Obstet and Ginecol 1998:92(4);624-26.**
- **Edward E.Wallach and Nikos F.Vlahos. Uterine Myomas: An Overview of Development, Clinical Features, and Management. ACOG 2004:104(2);393-406.**
- **Yoshitsugu Watanabe, Gen-ichi Nakamura. Effects of two different doses of leuprolide acetate depot on uterine cavity area in patients with uterine leiomyomata. Fertil Steril 1995:63(3); 487-90.**