

11217
8
2 y

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
Instituto Nacional de Perinatología

**Manejo Médico de los Leiomiomas Uterinos con
Agonistas de GnRH**

~~DR. SAMUEL KARCHMER K~~
~~DIRECTOR GENERAL~~
~~PROTECTOR TITULAR~~

~~DR. JESUS PINOZ SEPURA~~
~~SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA Y~~
~~EDUCACION PROFESIONAL~~

TESIS

Que para obtener el título de
la especialidad en

GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

Presenta

DR. HERIBERTO NEPTALI ALVA TRUJILLO

Tutor: Dr. Héctor Hugo Bustos



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN
México, D. F.

1991



INPer



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE

	PAGINAS
ANTECEDENTES.....	1
DEFINICION	1
INCIDENCIA	1
CARACTERISTICAS	2
PATOGENESIS	3
FACTORES DE RIESGO	8
CLASIFICACION	10
ALTERACIONES SECUNDARIAS DE LOS LEIOMIOMAS.	11
SINTOMATOLOGIA.....	14
DIAGNOSTICO	16
TRATAMIENTO	17
HORMONA LIBERADORA DE GONADOTROPINAS HIPOFISIARIAS (GnRH)	19
MARCADORES BIOQUIMICOS DE CRECIMIENTO TISULAR	22
DISEÑO DEL ESTUDIO	25
MATERIAL Y METODOS	27
RESULTADOS	30
DISCUSION	32
TABLAS	38
FIGURAS	45
LEYENDA DE FIGURAS	48
BIBLIOGRAFIA	50

ANTECEDENTES

LEIOMIOMATOSIS UTERINA.

DEFINICION

El leiomioma es un tumor benigno que contiene cantidades variables de musculo liso, y tejido conectivo (1,48) por lo general se localiza en el miometrio sin embargo puede encontrarse en cualquier parte de la economía que contenga musculo liso (2,3).

A menudo se encuentran en la literatura términos como, fibroma, fibromioma, mioma, etc., que se usan indistintamente para referirse los leiomiomas, y estan tan firmemente arraigados que parece imposible cambiarlos. Etimológicamente el término leiomioma se origina de LEIOS que significa liso, MIO designa musculo y OMA designa tumor, que con mucha precisión expresa el origen, la histogénesis y el comportamiento del tumor. (4).

INCIDENCIA:

Los leiomiomas son los tumores benignos mas comunes no solo del útero, sino del aparato genital y en general de la mujer. Se encuentra en un 20 a 25% de las mujeres mayores de 30 años, aparecen y crecen durante los años de edad reproductiva y por lo general reducen su tamaño o desaparecen después de la menopausia (5). La frecuencia de los leiomiomas en las mujeres negras es 3 a 9 veces mayor que en las caucásicas, y los tumores en las mujeres de raza negra son mas grandes y se presentan a menor edad y

amenudo se encuentran en mujeres menores de 30 años (6). Hay casos reportados de la presencia de leiomiomas en mujeres jóvenes menores de 20 años, así como después de la menopausia y aunque en las mujeres de raza negra suelen estar presentes estos tumores antes de los 30 años, se ha encontrado que antes de los 20 años, la frecuencia es igual tanto en mujeres de raza negra como en las de raza blanca (7,8).

Aproximadamente el 80% de las mujeres que sufren de leiomiomatosis tienen de entre 31 a 50 años de edad, (de estas el 88% son multiparas y el 12% nuliparas, de las multiparas aproximadamente 21% tienen de 1 a 2 partos; el 27% de 3 a 5 partos y el 40% seis partos o mas (9).

CARACTERISTICAS:

Los leiomiomas son tumoraciones que en el útero bien pueden ser únicos o mas comunmente multiples, generalmente se encuentran bien circunscritos y definidos, no son encapsulados el tamaño de los leiomiomas varía desde dimensiones microscópicas hasta masas de grandes proporciones (6). Se localizan preferentemente en el cuerpo del útero, menos frecuentemente en el cuello y muy rara vez en el segmento inferior del útero y otras áreas extrauterinas (4 ,6,8).

El origen de los leiomiomas es en el tejido muscular y los que alcanzan grandes proporciones, sobre todo los pediculados o subserosos, a menudo se les adhiere epiplón, de esta manera el epiplón adherente proporciona irrigación sanguínea adicional y gradualmente nutre al tumor, el pedículo proporciona cada vez

menos irrigación, por lo que este se adelgaza y puede causar la separación total del tumor, convirtiéndose en un leiomioma parasitario que recibe su irrigación total del epiplón adherente (6).

PATOGENESIS

Los estudios realizados utilizando marcadores como la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa demuestra que los leiomiomas tienen un origen unicelular (10). Se conoce poco acerca de que es lo que origina y controla su tamaño y crecimiento, sin embargo la disminución del tamaño durante la menopausia así como su marcada frecuencia durante la etapa reproductiva (5), hace razonable la hipótesis que los leiomiomas requieren estimulación hormonal para mantener su tamaño o el inicio de su crecimiento. Existen estudios experimentales en animales que demuestran la dependencia hormonal de los leiomiomas.

A.- FACTORES DE CRECIMIENTO ESTEROIDES: Anjum (11) encontró una marcada elevación de estrógeno en plasma de aves que padecían de leiomiomas (en el ligamento ventral del oviducto) respecto a las que no padecían de esta tumoración, por otro lado la proporción de estrógeno-progesterona fue mayor en las que padecían de leiomiomas.

En otro estudio experimental en aves de corral (gallinas) Anjum (12) logró desarrollar hiperplasia y leiomiomas en el ligamento ventral del oviducto de las aves después de la administración de dietilestilbestrol combinado con progestagenos en el

75% de las aves, en el mismo estudio logró desarrollar hiperplasia del ligamento ventral del oviducto después de la administración sola del dietilestilbestrol y no logró ningún efecto después de la administración sola de progesterona.

En humanos los niveles de estrógeno y progesterona medidos en el plasma de pacientes normales y en la que padecen de leiomiomatosis no muestran diferencias (13). La concentración de receptores estrogénicos es más alta en el endometrio que en los leiomiomas y a su vez los leiomiomas contienen más receptores que el miometrio normal circundante (14). En el caso de los receptores a progesterona, la concentración en el endometrio y en los leiomiomas son similares, mientras que en el miometrio normal circundante es menor (14,17). El incremento de los receptores de progesterona en el leiomioma respecto al contenido en el miometrio normal parece ser de importancia potencial en la fisiopatología de estos tumores.

Después de la administración de agonistas de GnRH, el tamaño de los leiomiomas disminuye, pero se ha encontrado un aumento paradójico de la concentración de receptores a estrógeno y progesterona, tanto en el miometrio normal como en el leiomioma (15), aún se desconoce el mecanismo y su trascendencia.

El miometrio normal de diferentes especies incluyendo el humano, contiene proteínas en el citoplasma que son receptores específicos se unen al estradiol, esta capacidad de fijación puede ser inhibida por algunas sustancias antiestrógenos como el

citrato de clomifeno, los leiomiomas fijan aproximadamente 20% más estradiol por miligramo de protefina citoplásmica que el miometrio normal en el mismo órgano (16).

Los estrógenos estimulan la síntesis de receptores proteínicos para progesterona y por supuesto que también aumenta la concentración citoplásmica de sus propios receptores (17,18). La administración de estrógenos resulta en un aumento del número de receptores para progesterona en los tejidos normales uterinos como endometrio y miometrio, sin embargo no existe aumento en el leiomioma, por otro lado la administración de progesterona no cambia la concentración de receptores en el endometrio, miometrio o en el leiomioma (19).

Durante el embarazo el crecimiento de los leiomiomas se considera como una evidencia clínica de la hormonodependencia en la patogénesis de los mismos. También podría contribuir en su crecimiento la irrigación sanguínea que es mayor durante el embarazo (5). Contrariamente a lo confirmado por otros autores, Aharoni (20) en un estudio prospectivo de 32 casos de leiomiomas en 29 embarazadas, encontró que el 78% de los pacientes, los leiomiomas no aumentaron de tamaño, más bien de éstas, 19% disminuyeron su tamaño en un 20% del volumen inicial previo al embarazo, y el 22% restante experimentaron crecimiento que no fue mayor del 25% del volumen inicial.

B.- FACTORES DE CRECIMIENTO PEPTIDICOS: Existen muchos factores de crecimiento en humanos, que solos o combinados pueden estimular el crecimiento de los leiomiomas.

1.- Factores de crecimiento epidérmico (FCE): Es un polipéptido de cadena simple, de 53 aminoácidos que tiene propiedades mitogénicas para una variedad de tejidos ectodérmicos y mesodérmicos tanto in vivo como in vitro. Se encuentra en endometrio, miometrio y leiomiomas. Su acción es mediada por receptores de superficie celular que reconoce al factor transformador de crecimiento-alfa (21). Con la administración de agonistas de GnRH que lleva a un hipoestrogenismo, los lugares de unión del FCE en la membrana celular del leiomioma son menores comparadas con las pacientes no tratadas y no existen cambios en el miometrio normal de pacientes con y sin tratamiento (22). Esto sugiere que algo del papel que juegan los estrógenos en el crecimiento de los leiomiomas pueden ser mediado por el factor de crecimiento epidérmico.

2.- Factor transformador del crecimiento-alfa: Es una molécula de cadena simple de 50 aminoácidos que se unen a los receptores del factor de crecimiento epidermoide. Se ha encontrado en una variedad de células neoplásicas y de afección viral y parece que juega un papel importante en el crecimiento de los leiomiomas, (23).

3.- Factor de crecimiento "semejante" a la insulina: Existen el tipo I y el tipo II, corresponden a la somatomedina "C" y "A" respectivamente. El tipo I tiene 70 aminoácidos y el tipo II tiene 67 aminoácidos, cada uno tiene sus propios receptores y tienen efecto sobre los leiomiomas por estimulación del crecimi-

ento local (24).

4.- **Factor de crecimiento de fibroblastos:** Su tejido blanco son los fibroblastos, los leiomiomas son en parte compuestos por tejido fibroso, el factor de crecimiento de fibroblastos puede entonces contribuir al crecimiento de los leiomiomas (23).

Hay otros factores de crecimiento que aún no están caracterizados como los responsables del crecimiento del miometrio que compone el tumor. Un factor de crecimiento miometrial puede ser responsable por el crecimiento muscular y a la vez ser el factor involucrado en el crecimiento fisiológico del útero gestante y de su regresión en el puerperio (5).

La hormona de crecimiento puede ser también responsable en parte de los cambios de volumen tanto del útero como de los leiomiomas al parecer por el sinergismo que presenta con el estrógeno (25), probablemente estos sea el factor predisponente responsable de la mayor incidencia de los leiomiomas en las mujeres de raza negra (7). Después de la administración de agonistas de GnRH, se induce un hipoestrogenismo, disminuye el volumen de los leiomiomas y reduce los niveles séricos de factor de crecimiento semejante a la insulina tipo I y de la hormona de crecimiento, se desconoce si uno o ambos se relacionan con el crecimiento del útero y de leiomioma, sin embargo la disminución de la hormona de crecimiento después de la administración de agonistas de GnRH puede ser en parte responsable del decremento del volumen uterino y del leiomioma (24).

FACTORES DE RIESGO

Aunque no se conoce con precisión la etiología de los leiomiomas sin embargo existen algunos factores que se les ha encontrado una relación con la frecuencia de los tumores.

a).- **Anticonceptivos orales:** La relación de los anticonceptivos orales con los leiomiomas, es un tanto controversial, la mayoría de los textos clásicos mencionan una asociación con el crecimiento, sobre todo cuando el anticonceptivo predominante es el estrógeno y recomiendan el uso cauteloso en las pacientes que son portadoras de leiomiomas.

Otros estudios como el de Ross y Parazzini (26, 49) encuentran que el riesgo de presentar leiomiomas disminuye en forma importante con el uso de hormonales orales y esto va en relación directa al tiempo de uso de los mismos. Si el uso es mayor de 5 años el riesgo disminuye hasta un 17% y puede llegar hasta un 31% si los anticonceptivos se han usado por más de 10 años.

b).- **Paridad:** Aparentemente existe una relación inversa de la frecuencia de leiomiomas con el número de embarazos llegados a término. Ross (26) reporta que las pacientes que tienen cinco embarazos a término, tienen solo la cuarta parte del riesgo de presentar leiomiomas en comparación con las que no llegan a tener productos de término. El embarazo de término por se muy probablemente reduce el riesgo de presentar este tumor, por otro lado. la mujer con leiomiomas es relativamente estéril (25, 49). Contrariamente a lo reportado, Ramos (9) en un estudio retrospectivo encontró que el 12% de las pacientes que sufren de leiomiomas son nulíparas, mientras que a las multiparas corresponde el 88%. de

estas el 21% tienen de uno a dos partos, el 27% de tres a cinco partos y el 40% seis partos o más. Esto indica que hacen falta estudios tomando en cuenta grupos de población por separado, así como diferentes factores de riesgo, en vista de que los resultados controversiales reportados corresponden a diferentes grupos étnicos.

c).- **Raza, edad, peso y hábitos personales:** Los leiomiomas son de 3 a 9 veces más frecuentes en las mujeres de raza negra respecto a las blancas, así mismo aparecen a más temprana edad y los tumores son más grandes, esto probablemente sea secundario a las concentraciones mayores de hormona de crecimiento circulante encontrados en las mujeres de raza negra (8). Los leiomiomas se presentan casi en su totalidad entre los 30 y los 50 años, durante la menopausia y la pubertad su frecuencia es casi nula (5,9), lo que nos habla de su relación estrecha con las hormonas esteroideas presentes durante el período reproductivo.

Las mujeres que pesan menos de 55 kg, tienen poco riesgo de padecer de leiomiomas, sin embargo el riesgo aumenta en un 21% por cada 10 Kg de sobrepeso probablemente por la mayor conversión periférica de testosterona a estradiol en las obesas (26).

En los estudios de Ross (26) también encontró un decremento del riesgo de leiomiomas en las mujeres fumadoras, en las que fumaban en promedio 20 cigarrillos al día tenía dos tercios menos riesgos que las no fumadoras, y las mujeres que fuman 10 cigarrillos al día tiene 18% menos riesgo que las no fumadoras. Esto probablemente sea debido a que la nicotina disminuye los niveles de estrógenos (27).

CLASIFICACION

Tomando como base la localizacion de los leiomiomas en el útero, se consideran tres grupos.

1.- **Submucosos:** Constituye el 5% de la totalidad de los leiomiomas (4) se localizan inmediatamente por debajo del endometrio, desplazando este último a medida que crece y puede deformar la cavidad uterina cuando son de gran tamaño. Estos tumores pueden ser de base ancha o sesiles cuyo tamaño es variado, o pueden ser de base delgada o pediculados y crecen en forma polipoidal y pueden llegar a ser tan grandes que protruyen a través del cervix, incluso llegar a vagina con las consecuentes complicaciones: sangrado, ulceración, infartos, infección (6). El sangrado anormal no se ha comprobado que sea mayor en los leiomiomas submucosos, sin embargo la severidad del sangrado puede verse incrementado antes estos tumores (25).

2.- **Intramurales:** Anatómicamente se localizan en la porción muscular, entre la mucosa y la serosa, sin embargo no muy cerca de ellos, pueden ser pequeños o grandes, únicos o multiples (4,6).

3.- **Subserosos:** Se originan en el miometrio y crecen hacia la serosa uterina, pueden ser sésiles o pediculados, es común que crezcan entre los repliegues de ligamento ancho, de acuerdo al tamaño que alcanzan pueden comprimir vasos iliacos, ureter o incluso vejiga. Cuando el tumor es pequeño, recibe su aporte sanguíneo del propio útero y a medida que continua con su curso

de crecimiento va dependiendo cada vez mas de los vasos epiploicos, el pedículo del leiomioma se adelgaza progresivamente y el tumor suele acabar por separarse totalmente del útero (4,6).

ALTERACIONES SECUNDARIAS EN LOS LEIOMIOMAS

Las características macroscópicas y microscópicas que identifican a los leiomiomas pueden alterarse en procesos degenerativos secundarios.

1.- **Alteración hialina:** Es la más frecuente de los cambios secundarios en el leiomioma, la superficie de corte del área hialinizada es lisa y homogénea y no exhibe los remolinos típicos del leiomioma (1).

2.- **Alteración quística:** Todos los leiomiomas excepto los pequeños pueden sufrir hialinización, con el tiempo se licuan y forman cavidades quísticas ocupadas por líquido claro o material gelatinoso. En ocasiones la alteración quística es tan grande que el leiomioma se convierte en solo la cubierta, el resto del contenido es un quiste verdadero (6,8).

3.- **Calcificación:** La escasa irrigación sanguínea en forma crónica y la necrosis isquémica del tejido, propicia el depósito de fosfato y carbonato de calcio. El calcio puede depositarse en cantidades variables, cuando el proceso degenerativo es avanzado, el leiomioma puede convertirse en una masa calcificada. La calcificación se ve con mayor frecuencia en mujeres negras, en mujeres que tienen tumores subserosos pediculados y en mujeres

ancianas (6), histológicamente las áreas calcificadas aparecen en forma de depósitos laminares, grandes o pequeños, redondos o irregulares (1).

Las alteraciones secundarias hialina, quística y calcificación, las tres se interrelacionan y pueden ocurrir dentro de un mismo leiomioma (5).

4.- **Infeción:** Es más frecuente en los leiomiomas submucosos, sobre todo en aquellos que sobresalen de la cavidad uterina, probablemente debido a que el endometrio que recubre al leiomioma se va adelgazando a medida que desciende, propiciando que la superficie se ulcera e infecte, en estas condiciones es frecuente la presencia de abscesos microscópicos y macroscópicos. Los leiomiomas intramurales y subserosos suelen infectarse en menor medida que los submucosos; durante el puerperio complicado con endometriosis es frecuente que el leiomioma intramural se vea involucrado. Por otro lado los tumores subserosos pueden quedar involucrados en procesos infecciosos de grado variable cuando esta se inicia en la superficie peritoneal adyacente (4,6,8).

5.- **Necrosis:** Se presenta cuando disminuye la irrigación sanguínea, es frecuente que el centro de un leiomioma de grandes proporciones presente necrosis por la falta de circulación. La necrosis puede ocurrir en todas las variantes de leiomiomas y pueden reconocerse incluso en forma macroscópica, la discromia rojiza se debe a la trombosis y a la extravasación de sangre (1,4,6).

6.- **Alteración roja:** Microscópicamente se encuentran cambios crónicos manifestados por hialinización y calcificación, además manifestaciones agudas de hemorragia, edema y necrosis. Clínica-

mente se manifiesta como un síndrome abdominal agudo, con datos de irritación peritoneal, dolor, localizando sobre el leiomioma. Puede presentarse durante la menopausia pero es muy común que ocurra en el embarazo complicado con leiomas y preferentemente en el segundo trimestre del embarazo como un cuadro doloroso abdominal agudo (5). La irrigación sanguínea deficiente probablemente sea la causa de la alteración roja (1).

7.- **Alteración adiposa:** Puede ocurrir como secuela o simultáneamente con las últimas etapas de la alteración hialina o necrosis, que no solo dan reacción química de la grasa, sino que el examen microscópico revela células de tejido adiposo, macroscópicamente se puede observar una discromía amarillenta y en raros casos se encuentran depósitos de grasa verdadera (1,4,6,8).

8.- **Alteración sarcomatosa:** La frecuencia de leiomiomas en los leiomiomas uterinos se estima entre el 0.13% al 0.30%. La incidencia de leiomiomas sarcomatosos en pacientes sometidas a histerectomía con diagnóstico previo de leiomiomas es de 0.6 a 0.7%. La tasa de mortalidad de pacientes con leiomiomas sarcomatosos oscila entre el 47 al 85%. La mayor incidencia del leiomiomas sarcomatoso en cuanto a edad es entre la tercera y la sexta década de la vida (28).

La sintomatología de la alteración sarcomatosa es similar a la presentada por la de los leiomiomas, lo que hace difícil su diagnóstico clínico preoperatorio. Los hallazgos patológicos que hacen sospechar la alteración sarcomatosa es la cantidad de actividad mitótica presente (29).

SINTOMATOLOGIA

La sintomatología y la severidad de esta usualmente depende del tamaño, la localización y el número de los leiomiomas presentes. Se estima que entre el 20 y el 50% de los leiomiomas uterinos cursan con sintomatología (30).

a).- Sangrado uterino anormal : El sangrado uterino puede ser abundante y prolongado, se considera que está presente en el 30% de las pacientes con leiomiomas (25). La fisiopatología del sangrado anormal no se conoce completamente. Los ciclos anovulatorios, el aumento de la vasculatura uterina y el aumento del área de la superficie de la cavidad uterina pueden aumentar el sangrado anormal sin embargo no son condicionantes absolutos y no están plenamente comprobados (25). Por medio de microradiografías y técnicas histológicas se ha demostrado que los leiomiomas causan congestión y dilatación del plexo venoso endometrial por la invasión y obstrucción venosa en el miometrio que finalmente esta obstrucción lleva a una ectasia venosa endometrial originado o incrementado el sangrado uterino (31). Estos eventos fisiopatológicos pueden estar influenciados por los factores de crecimiento esteroideos y polipeptídicos (5). El sangrado post coito ocurre cuando un leiomioma submucoso protruye a través del cérvix y el sangrado intramentrual puede ser debido a que un leiomioma submucoso tipo polipoidal sufre alguna alteración como la necrosis (5).

b) **Dolor:** El dolor pélvico o presión, se presenta en el 34% de las pacientes portadoras de leiomiomas (25). El dolor crónico, tedioso referido en la espalda se presenta en leiomiomas de tamaño mediano y en útero retroversión. Puede presentarse dismenorrea sobre todo en la cuarta y quinta década de la vida (4). El dolor agudo puede presentarse en caso de torsión de un leiomioma pediculado o ante una alteración de tipo degenerativo como la alteración roja y la necrosis (25), también se puede presentar aunque en muy raras ocasiones después de la administración de anticonceptivos orales y más aún después de la administración de agonistas de GnRH (5).

c) **Sintomatología indirecta:** Los leiomiomas voluminosos pueden comprimir y alterar la función normal de órganos vecinos con la consecuente sintomatología particular; la compresión de los vasos pélvicos ocasiona edema y varicosidades en los miembros inferiores (4,5,25). Un leiomioma de grandes proporciones en la cara anterior del útero puede causar dolor suprapúbico, polaquiuria, incontinencia urinaria o incluso puede encarcelar al útero (32). Un leiomioma pediculado puede provocar hidroureter o incluso hidronefrosis. El crecimiento en la cara posterior del útero puede causar estreñimiento o incluso oclusión intestinal (4,5,8). La anemia crónica es común en las pacientes con sangrado uterino anormal (25).

d) **Complicaciones de los leiomiomas uterinos durante el embarazo:** Aproximadamente el 2% de las mujeres embarazadas tienen leiomiomas uterinos y el 10% tendrán alguna complicación relacionada a los

b) **Dolor:** El dolor pélvico o presión, se presenta en el 34% de las pacientes portadoras de leiomiomas (25). El dolor crónico, tedioso referido en la espalda se presenta en leiomiomas de tamaño mediano y en útero retroversión. Puede presentarse dismenorrea sobre todo en la cuarta y quinta década de la vida (4). El dolor agudo puede presentarse en caso de torsión de un leiomioma pediculado o ante una alteración de tipo degenerativo como la alteración roja y la necrosis (25), también se puede presentar aunque en muy raras ocasiones después de la administración de anticonceptivos orales y más aún después de la administración de agonistas de GnRH (5).

c) **Sintomatología indirecta:** Los leiomiomas voluminosos pueden comprimir y alterar la función normal de órganos vecinos con la consecuente sintomatología particular; la compresión de los vasos pélvicos ocasiona edema y varicosidades en los miembros inferiores (4,5,25). Un leiomioma de grandes proporciones en la cara anterior del útero puede causar dolor suprapúbico, polaquiuria, incontinencia urinaria o incluso puede encarcelar al útero (32). Un leiomioma pediculado puede provocar hidroureter o incluso hidronefrósis. El crecimiento en la cara posterior del útero puede causar estreñimiento o incluso oclusión intestinal (4,5,8). La anemia crónica es común en las pacientes con sangrado uterino anormal (25).

d) **Complicaciones de los leiomiomas uterinos durante el embarazo:** Aproximadamente el 2% de las mujeres embarazadas tienen leiomiomas uterinos y el 10% tendrán alguna complicación relacionada a los

leiomiomas durante el embarazo (33). El sintoma mas comun es el dolor en el 70% de los casos, predominantemente en el segundo y el comienzo del tercer trimestre del embarazo (33,20). La alteración más común de los leiomiomas durante el embarazo es la degeneración roja, clinicamente manifestada como un síndrome abdominal agudo con datos de irritación peritoneal (5). La encarcelación uterina es más frecuente encontrarla entre las 12 y 14 semanas (32), las adherencias pélvicas, la endometriosis, un leiomioma en la pared posterior son algunas condiciones predisponentes. Otras complicaciones son las pérdidas en el primer trimestre, parto pretérmino, ruptura prematura de membranas, hemorragia post parto, infección puerperal, presentación anomala e incremento del indice de cesáreas (33,20,5). La esterilidad e infertilidad solo se asocia en un 9.15 de las pacientes de raza negra y 1.8 de las pacientes blancas (25), lo que sugiere que los leiomiomas por si solos son una causa poco frecuente de esterilidad e infertilidad.

DIAGNOSTICO

El diagnóstico adecuado se hace por valoración clínica que incluye una adecuada historia clínica que tome en cuenta la edad, paridad, raza, obesidad, hábitos personales, uso de hormonales, asi como la sintomatología ya mencionada: sangrado, dolor pélvico, trastornos urinarios, estreñimiento, etc. Por otro lado debe hacerse una exploración física minuciosa, que incluya una exploración bimanual que valore perfectamente al útero con grado de flexión, movilidad, consistencia, estado de superficie, tamaño,

dolor a la movilización y relación con anexos. A la especulosco-
pia debe observarse el estado cervical, presencia de sangrado y
de leiomiomas o pólipos que protruyen por el orificio cervical.
Ante la sospecha de tumoraciones, siempre hacer tacto rectal,
para tener mayor información sobre el tumor y descartar comprome-
so rectal.

La resonancia magnética, la histerosalpingografía, la
histeroscopia con toma de biopsia dirigida y el ultrasonido nos
ayudarían a confirmar el diagnóstico, aunque no se conoce la
sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de leiomiomas de
ninguno de éstos métodos de gabinete (34,35,36,43).

TRATAMIENTO

El tratamiento debe estar sujeto a varios factores como la
sintomatología el deseo de embarazo, la edad de la paciente, el
tamaño de los leiomiomas, etc. y en base a esto tomar la conducta
terapéutica adecuada que puede ser médico, quirúrgico o ambos.

a) Tratamiento quirúrgico: El 63% de las histerectomías se reali-
zan en mujeres cuyas edades oscilan entre 15 a 44 años y 31%
entre los 45 a 64 años (37). El 30% del total de las histerecto-
mías son indicadas por leiomiomas que junto con el sangrado
uterino disfuncional (21%) son la causa más frecuente de indica-
ción de histerectomía (38). La leiomiomectomía deberá estar
limitada para pacientes que desean conservar su capacidad re-
productiva y la sintomatología, el tamaño y la localización de
los leiomiomas no contraindiquen el manejo quirúrgico conservador.

Aproximadamente el 30% de las mujeres sometidas a leiomiectomía presentan recurrencia y entre el 15 y 30% de estas requieren ser reoperadas, incluyendo en esta a la histerectomía (8,39). Esto confirma que el único tratamiento efectivo, conocido de los leiomiomas es la histerectomía.

b) Tratamiento médico: Con los agonistas de GnRH por vía intranasal, subcutánea o en implantes de microcapsulas administrados por periodos de tres a seis meses se ha logrado una reducción del volumen uterino en un 40 a 60% (40,41,42) y la reducción individual del leiomioma es variable, puede ser de 0 a 100% (40) esto se debe probablemente a la eterogenicidad de la composición de leiomioma. La máxima reducción del volumen uterino se da a los tres meses de tratamiento (41,44). La proporción de volumen uterino reducido esta en relación con el grado de hipoestrogenismo logrado durante la terapia (41,42).

Otro medicamento utilizado en el manejo médico de los leiomiomas y con buen resultado es la Gestrinona que tiene propiedades antiestrogeno, antiprogesterona, moderado efecto antigona-dotrópico y medianamente propiedades androgénicas (45). Logra disminuir el tamaño de los leiomiomas en el 73% de las pacientes, disminuye el sangrado uterino anormal en un 95% y el dolor pélvico en el 86% (46).

El tratamiento médico seguido del tratamiento quirúrgico parece ser una buena alternativa en el manejo de leiomiomas al disminuir la incidencia y severidad de las complicaciones quirúrgicas (47,50).

HORMONA LIBERADORA DE GONADOTROPINAS HIPOFISARIAS (GnRH).

El 24 de Junio de 1974, el Dr. Andrew V. Schally anuncio la determinación de la estructura primaria de GnRH, en el encuentro de la Sociedad de Endocrinología llevado a cabo en San Francisco, USA (51). Este estudio lo hizo acreedor al premio Nobel años después. GnRH es un decapeptido secretado por el hipotálamo y es el responsable del control hipofisario de las dos principales glucoproteínas relacionadas con esteroidogénesis, hormona foliculoestimulante y luteinizante. Las implicaciones fisiológicas y terapéuticas de este decapeptido se incrementaron al realizar modificaciones estructurales de la fórmula original principalmente en la posición 6, en el residuo glicina, lo que incremento su potencia biológica en 350-450%. La utilización de cromatografía líquida de alta resolución ha permitido definir la secuencia aminoácida de GnRH en el humano indistinguible de la porcina <Glu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂ (52) del decapeptido. A partir de este periodo mas de 2000 análogos de GnRH han sido sintetizados. Estos se han dividido dependiendo de su función en agonistas y antagonistas teniendo como común denominador o expresión final la esteroidogénesis ovárica. De hecho, no existe ninguna especialidad médica que no se haya tratado de encontrar aplicación terapéutica de este péptido (53). La aplicación inicial de GnRH en Ginecología y Obstetricia parte de su mecanismo de acción fisiológico. De hecho la primera aplicación del decapeptido tuvo como objetivo la regulación de fenomenos

relacionados con inducción de ovulación o liberación de LH basados en observaciones en animales, con un impacto en problemas relacionados con esterilidad masculina y femenina (54).

Uno de los mas importantes inconvenientes de este compuesto se refieren a su fácil degradación enzimática, razón que explica su vida de acción corta. Esto ha permitido la exploración por una cantidad variable de laboratorios farmacéuticos buscando el producto mas estable, con mayor vida media y potencia biológica.

Algunos de estos superagonistas estan hoy en día bajo estudios clinicos y otros han sido incluidos a distintos arsenales terapéuticos. Dentro de estos compuestos destaca: (D-Leu 6, Pro 9 -NEt) GnRH (Laboratorios Abbot), (D-Trp6, N-Me-Leu 7, Pro 9, NEt)GnRH Laboratorios Wyeth), (D-Nal (2) 6) GnRH (Laboratorios Syntex y el (D-Ser(Bu t),Pro 9, NEt GnRH) (Quimica Hoechst, Frankfurt, Alemania. Todos estos superagonistas tienen D-aminoácidos en la posición número 6, y algunos con modificaciones en posición 10, incorporando Pro 9, NEt. (51). A pesar del impetu mostrado inicialmente por su efecto estimulatorio sobre el eje hipófisis ovario, muy pronto se reconocieron su capacidad como una molécula antigonaotrópica, desprendiendose facilmente una modalidad de abordajes terapéuticos (55).

Las aplicaciones terapéuticas potenciales de los análogos de GnRH se muestran en la tabla 7 (56). Dentro de la variedad de aplicaciones resalta su indicación en endometriosis y leiomiomas uterinos. El efecto farmacológico en estas dos entidades, se basa en su capacidad de provocar un estado de hipogonadismo

hipogonadotrópico. Como se ha mencionado, los leiomiomas uterinos dependen su crecimiento de actividad estrogénica evidenciado por algunas experiencias clínicas (Ausencia de la enfermedad en pubertad, crecimiento durante los años reproductivos y disminución de tamaño en la menopausia), farmacológicas (aumento de tamaño con algunos anticonceptivos) y experimentales en animales (receptores estrogénicos aumentados, modelos de crecimiento de leiomiomas en animales como ligamento ventral de pollo). En seres humanos, los leiomiomas uterinos se asocian a parto prematuro y alta tasa de abortos. Su tratamiento hasta el momento es quirúrgico independientemente de la paridad de la paciente. La modalidad incluye resección de solamente las tumoraciones (miomectomía) y la extracción de la pieza quirúrgica (histerectomía). Ambas técnicas tienen un impacto negativo en las expectativas de la paciente, la primera por adherencias secundarias y la segunda por razones obvias. Además, estas técnicas no están libres de efectos secundarios, reportándose una importante morbilidad de hasta 26% y hemorragia (39).

La experiencia de tratamiento de leiomiomatosis uterina con análogos de GnRH se ha reportado repetidamente en la literatura (57-67). Los resultados hasta el momento son controversiales, sin embargo la mayoría de las series reportan una disminución de leiomiomas en un rango de 50-100%. El potencial de encontrar una alternativa terapéutica para pacientes con leiomiomatosis uterina que no han satisfecho sus expectativas de paridad, es una área de investigación muy atractiva. En Latinoamérica incluyendo nuestro país la experiencia generada al respecto es escasa. Evidencias anecdóticas de su utilidad han sido reportadas por nuestro

grupo (6B).

MARCADORES BIOQUIMICOS DE CRECIMIENTO TISULAR

El crecimiento anormal y los cambios en la diferenciación celular, caracterizados casi siempre como cambios morfológicos, que se observan en las masas tumorales permite identificar las dos funciones básicas alteradas en este transtorno. Estos dos criterios se han utilizado para definir en forma operacional el comportamiento de las neoplasias, en general se acepta que entre mayor afectación de estas dos funciones celulares se presenta, la agresividad clínica del tumor es mayor también, con la consecuente derivación del pronóstico para el paciente. En el caso específico del leiomioma uterino, se observa transtorno con variaciones notables en lo que se refiere a crecimiento, sin afección mayor en las características fenotípicas de las células musculares uterinas. Lo anterior ubica al leiomioma como una neoplasia benigna y que sólo tiene relevancia clínica cuando produce transtornos en el fenómeno reproductivo. El crecimiento tumoral característico de los leiomiomas obedece a dos mecanismos básicos: hipertrofia de las células del miometrio y depósito de tejido conectivo. El consenso general al respecto de estos dos mecanismos mencionados es que, el depósito de tejido conectivo es más llamativo para la generalidad de los casos de leiomiomas. Por lo anterior el crecimiento de ésta clase de tumores obedece muy probablemente a una alteración en la regulación de biosíntesis de tejido conectivo, que no ha sido descrita hasta la fecha.

Tradicionalmente se considera que el depósito de tejido

conectivo es parte de los mecanismos de reparación tisular y se dispara ante estímulos que aparecen cuando la capacidad de regeneración celular no es adecuada. Claramente, el caso del leiomioma es diferente y la manifestación de incremento en la producción de tejido conectivo podría formar parte de las características de alteraciones en el proceso de diferenciación celular del miocito uterino.

Dentro de los objetivos secundarios de esta tesis se ha planteado la necesidad de identificar marcadores bioquímicos que pudieron ser utilizados como criterios de definición o seguimiento en la evolución del tratamiento médico de la leiomiomatosis uterina y que fueran utilizados en conjunto o en sustitución de los métodos clásicos de diagnóstico en esta enfermedad humana. Por otro lado, con la identificación y seguimiento de funciones celulares adecuadamente caracterizadas, será posible delinear el mecanismo de acción de los análogos de GnRH en su efecto sobre el leiomioma. Es por ello que se decidió analizar el contenido de ácido desoxirribonucleico (DNA) y colágena en las muestras de miomas y compararlos con el que se encuentra en muestras de tejidos normales, utilizándolos como marcadores bioquímicos de la celularidad y del contenido de tejido conectivo. Desde hace años, es conocido que la concentración de estos dos componentes moleculares refleja la cantidad de células contenidas en una muestra, así como la cantidad de tejido conectivo que se asocia a ella. Estos dos planteamientos se apoyan en el hecho de que por un lado, el DNA se encuentra en una concentración constante de célula a célula y la colágena se mantiene dentro de un rango de

concentración muy restringido a lo largo de tiempo en un tejido.

El depósito de tejido conectivo, como ya se mencionó, constituye una característica esencial de los leiomiomas y dentro de los componentes moleculares que son depositados en forma mayoritaria, se encuentra la colágena. Esta es la proteína más abundante del tejido conectivo y constituye la tercera parte de las proteínas normales de nuestro organismo. La colágena es una familia de proteínas que muestran una estructura que consta de tres cadenas polipeptídicas entrelazadas formando una triple hélice. La estructura primaria de esta familia se caracteriza por presentar en cada tercer residuo de aminoácido, una glicina por lo que la fórmula de la cadena se puede abreviar Gli-X-Y. Otro aminoácido importante en la estructura de la colágena es el derivado hidroxilado de la prolina (Hidroxiprolina), que solo raramente se encuentra en otras proteínas, razón por la que constituye un marcador de la presencia de colágena. Los diferentes tipos de colágena muestran variaciones en la estructura primaria, pero en general respetan la secuencia mencionada arriba. Por otro lado, cada una de ellas muestra localizaciones específicas en el organismo. Hasta ahora existen descritos trece tipos genéticos diferentes, de las cuales las colágenas tipo I, II y III son las más abundantes y mejor conocidas. El proceso de reparación tisular con depósito de colágena sigue una cinética característica en la que en forma mayoritaria se deposita colágena del tipo genético III y sólo después de un tiempo, que varía para cada caso específico, se inicia la síntesis de colágena tipo I y V, que siempre caracterizan los estadios terminales de este evento (69-74).

El ácido desoxirribonucleico o DNA por su parte, es una macromolécula que permanece en forma constante en cantidad en el tejido muscular uterino y es por ello un excelente marcador de la celularidad. Se debe también tomar en cuenta, que en el tejido muscular liso del útero, la duplicación de las células no sucede ya que el estado de diferenciación así lo condiciona y por ello el crecimiento a expensas de masa celular dependerá de hipertrofia y no de hiperplasia. La hipertrofia o crecimiento por volumen celular, se logra en condiciones fisiológicas a expensas de síntesis de proteínas musculares como actina y miosina. sin embargo, la posibilidad de que otra clase de compuestos se asocien a estas dos moléculas bajo condiciones anormales como la leiomiomatosis no se ha explorado con detalle.

La adecuada identificación del sitio blanco de acción de los análogos de GnRH sobre la leiomiomatosis, dependerá de la previa localización de los fenómenos involucrados y es por ello que con un enfoque inicial como el que se propone aquí podrían definirse algunas de las piezas de rompecabezas que es ahora la leiomiomatosis uterina.

DISEÑO DEL ESTUDIO:

Los leiomiomas uterinos (LU) son tumores de músculo liso y su crecimiento dependiente de actividad estrogénica. Por otra parte, GnRh es capaz de producir un estado de hipogonadismo hipogonadotrópico reversible cuando es administrado en forma continua. Con lo

anterior, distintas investigaciones en la literatura internacional han reportado una sensible disminución del volúmen uterino, en mujeres con LU que son sometidas a esta modalidad terapéutica. La primera parte de este proyecto de investigación incluyó la evaluación de esta modalidad en este grupo de mujeres. Sin embargo, los resultados iniciales obtenidos mostraron una buena respuesta terapéutica en una sola paciente, y por lo que conforme a los principales lineamientos éticos en ensayos clinicos en seres humanos, es necesario replantear la hipótesis y explorar las posibles explicaciones para esta falla terapéutica.

La segunda fase de este proyecto incluyó la exploración de las dos funciones básicas relacionadas con crecimiento anormal de un tejido, como el musculo liso y tejido conectivo en LU. Esto obedece a dos patrones bien definidos: hipertrofia de celulas miometriales y depósito de tejido conectivo. Estas características necesitaban ser definidas por medio de índices bioquímicos como cuantificación de colágena y de ácido desoxiribunucleico. Estas mediciones nos permitirían inferir si GnRH estaba modificando el patrón de crecimiento o el depósito de colágena en estas pacientes. El desarrollo de esta segunda fase incluyó dos grupos de pacientes: El primero mujeres con leiomiomatosis uterina y el segundo mujeres con tejido uterino normal.

MATERIAL Y METODOS.

Pacientes:

Tres pacientes con diagnóstico clínico de leiomiomatosis uterina fueron incluidas en este estudio para tratamiento con análogos de GnRH. Se incluyeron además diez y siete pacientes con diagnóstico transoperatorio e histopatológico de leiomiomatosis uterina que fueron intervenidas quirúrgicamente con toma incidental. Diez y seis pacientes con operación cesárea sin antecedente de cirugía previa que fueron incluidas como grupo control para evaluar las determinantes de colágena que se exponen a continuación. Las mujeres bajo tratamiento con análogos de GnRH tenían edad reproductiva entre los 18 y 35 años, con deseo de embarazo y diagnóstico previo de esterilidad en dos de ellas. El tamaño uterino fue calculado por fórmula de tumores elipsoides (Diámetro longitudinal x transverso x Anteroposterior x 3.1416 dividido entre 6). Las mujeres tenían cuando menos 233 cm³ de volumen total. El diagnóstico de leiomiomatosis uterina (LU) se realizó por Ultrasonografía (USG), laparoscopia, clínica ó Histerosalpingografía. Dos de las pacientes aquejaban hiperpolimenorrea. En todas las mujeres una biopsia de endometrio descartó problemas de malignidad a nivel endometrial. Cada paciente fue sometida a un interrogatorio dirigido para completar una hoja de captación de datos especialmente diseñada. Las variables incluidas fueron las siguientes: nombre, dirección, origen, edad, teléfono, ocupación, estado civil, antecedentes

familiares, tabaquismo, cirugías previas, tratamientos hormonales previsto, principales antecedentes ginecoobstétricos como menarca ritmo menstrual, gestas, partos, abortos, cesáreas y tratamientos hormonales previos. De la exploración física se documentó peso, talla características de mamas, útero. Los métodos diagnósticos auxiliares fueron: histerosalpingografía, USG, histeroscopia, laparoscopia (solos o combinados). Las muestra de los leiomiomas extraídos de cada paciente fueron evaluadas en cuanto a localización (subseroso, submucoso, intramural) fecha de toma, día del ciclo, muestra de sangre periférica, toma central o periférica de tejido, tejido circundante sano, fecha de última menstruación a la toma y fecha de menstruación siguiente. La monitorización terapéutica incluyó mediciones clínicas de útero con diámetro longitudinal, anteroposterior y transversal, histerometría, y ultrasonografía seriada realizada con un equipo de 3.5MHz sectorial tiempo real (Toshiba SAL-38) en el departamento de ultrasonografía de nuestra institución. Las determinaciones fueron realizadas en forma ciega por el operador.

Protocolo Terapéutico: A Cada paciente le fue realizado un historial clínico completo, examen físico y exámenes generales (hematograma, pruebas de funcionamiento renal y hepático, perfil metabólico, progesterona (P4), Prolactina (PRL), Estradiol (E2), Testosterona (T), hormona luterinizante (LH) y foliculocestimulante (FSH). Las determinaciones fueron monitorizadas en estado basal, intermedio y al finalizar el protocolo terapéutico. El esquema terapéutico consistió en administrar Suprefact Intranasal (Hoechst) en contenido total de 10.5 mg de acetato de busirelina.

La dosis de cada paciente fue de 1200 microgramos diarios divididos en seis dosis en cada narina antes y después de cada alimento. La respuesta terapéutica fue monitorizada en una visita clínica mensual que incluía las variables señaladas previamente.

Determinación de colágena.

Los fragmentos de tejido uterino de los dos grupos capturados, se procesaron en grupos de 5 muestras por triplicado. Cada tejido fue fragmentado en segmentos de 2-3 mm y se pesaron para obtener el peso húmedo. Más tarde las muestras fueron llevada a peso constante por desecación en un horno a 110 °C, procedimiento que se realizó durante 48 a 72 horas. Al obtener peso constante la muestra se selló en ampolletas de 5 ml. y se sometió a proceso de hidrólisis ácida con ácido clorhídrico 6 N por 24 horas a 110 °C en atmósfera inerte de nitrógeno. Al finalizar la hidrólisis, el ácido se eliminó por evaporación y se lavó el material hidrolizado con agua desmineralizada. Se determinó la concentración del aminoácido hidroxiprolina con el método colorimétrico de Rojkind (75) . Este método utiliza un factor de conversión de 7.42 para transformar la cantidad de hidroxiprolina en colágena. Los resultados se expresan como mg de colágena por gramo de tejido seco.

Determinación de ácido desoxiribonucleico.

El tejido fresco se fragmentó, se pesó y se sometió inmediatamente a extracción de DNA por medio de una solución de ácido perclórico al 2% siguiendo el método de Burton (77). El DNA

extraído se mide por colorimetría utilizando difenilamina en acetaldehído como reactivo de color. La lectura se hace contra una curva de DNA de esperma de salmón y se lee en el espectrofotómetro a 600 nm. Las características del ácido nucleico se expresan como mg de DNA por gramo de tejido húmedo.

RESULTADOS

En el grupo de pacientes con leiomiomas que recibieron tratamiento con agonistas de GnRH, el promedio de edad fue de 30 años + 2.2 DE (Desviación estándar). Solo una paciente tenía el antecedente de embarazos previos, además de antecedentes de tabaquismos y el uso de anticonceptivos orales (Tabla 1). La sintomatología más frecuente previo al tratamiento fue el dolor pélvico y trastornos menstruales, que desaparecieron al primer mes de haber iniciado el tratamiento.

Todas las pacientes completaron tres meses de tratamiento y dos pacientes presentaron sintomatología secundaria leve predominantemente vasomotora que no se requirió de la suspensión del medicamento (Tabla 2). Los niveles hormonales basales promedio en este grupo de pacientes fueron: LH 9.53 mIU-ml, FSH 4.16 mIU-ml, E2 180 pg-ml, P4 0.70 ng-ml, PRL 9.73 ng-ml.

En la fase media del tratamiento se observó un decremento de estos niveles respecto a los basales como era esperado, LH 3mIU-ml, FSH 3.15 mIU-ml, E2 5.5 pg-ml, P4 0.60 ng-ml, PRL 5.6 ng-ml. Sin embargo en la etapa final del tratamiento se encontró una recuperación de los niveles hormonales hacia la basal contraria-

mente a lo esperado, LH 4.85 mIU-ml, FSH 4.3 mIU-ml, E2 74.33 pg-ml, P4 0.37 ng-ml, PRL 5.5 ng-ml (Cuadro 1 y 2).

Las mediciones ultrasonográficas del volúmen uterino (Cuadro 3) mostraron incremento respecto al volúmen basal en dos de las pacientes. En la paciente 1, el volúmen se incrementó en 184.18% en la paciente 2 se incremento 150% mientras que en la paciente 3 el volúmen disminuyó 35.39% respecto al basal.

Para el estudio de la colágena y los marcadores tisulares (DNA) se manejaron dos grupos de pacientes, el primero corresponde a las pacientes portadoras de leiomiomas uterinos que no recibieron el agonista del GnRH (Tabla 3), en la estadística descriptiva se encuentra un promedio de edad 38.55 años + 2.89 DE. El promedio de gestaciones fue de 2.78 ± 8.89 DE, el aborto en 1.30 ± 1.85 DE, los partos 1.21 ± 2.27 DE y las cesáreas 0.35 ± 0.71 De. El porcentaje relacionado a esterilidad fue de 42.85%. El método auxiliar de diagnóstico mas utilizado fue el ultrasonido pélvico en el 64.28% de los casos y por histerosalpingografía y/o laparoscopia diagnóstica en el 33.72%. El 64.28% de las pacientes presentaron como único padecimiento y el 35.72% restante tenían otro padecimiento asociado. La localización de los tumores fue predominantemente subseroso en el 78.57% de los casos y solo 21.42% fueron intramurales.

Los síntomas principales relacionados con los leiomiomas fueron el dolor en el 47.85% de los casos, sangrado anormal en el 47.85% y el 28.57% no refirieron síntomas (Tabla 4). El procedimiento quirúrgico llevado a cabo en estas pacientes fue la lei-

miomectomía en el 50% y la histerectomía abdominal en el 50% restante.

En el segundo grupo se incluyeron a pacientes normales sin historia de cirugía uterina, el promedio de edad fue de 31 años \pm 6.05 DE, de embarazos 2.33 ± 1.44 DE, abortos 0.46 ± 0.80 DE, partos 0.66 ± 1.24 DE de cesáreas 1 ± 0 DE. La edad gestacional promedio fue de 36.4 semanas \pm 3.99 DE, el porcentaje relacionado a esterilidad fue del 13% y por estudio ultrasonográfico practicado a estas pacientes del grupo control se les diagnosticó leiomiomas pequeños al 13.33%, clínicamente no fueron corroborados y la indicación de las cesáreas no estaba relacionada con la presencia de los leiomiomas.

EL DNA determinado en el grupo de pacientes con leiomiomas fue de 0.365 mg (por gramo de tejido húmedo) ($p < 0.001$) y en el grupo control de 2.397 mg ($p < 0.001$), Contrariamente a lo anterior, la colágena en el grupo de estudio fue de 51.303 mg (por gramo de tejido seco) ($p < 0.001$) y en el grupo control 28.068 mg ($p < 0.001$), en ambos casos las diferencias fueron estadísticamente significativas (Tabla 6).

DISCUSION

El presente trabajo presenta los resultados de un estudio en dos fases. El primero el tratamiento de leiomiomatosis uterina con un decapeptido hipotalámico GnRH, con el marco teórico de una disminución de tamaño basado en un estado de hipogonadismo hipogonadotrópico por la dependencia de esteroides ováricos de estas tumoraciones de músculo liso. La segunda fase pretende explorar

las posibilidades de que el crecimiento de los leiomiomas uterinos dependen de depósito conectivo, y en forma secundaria de duplicación celular. La importancia de este protocolo clínico básico radica en determinar de manera indirecta, el mecanismo de acción farmacológico de los agonistas de GnRH.

En la primera parte se demostró que solo en una paciente, GnRH fue capaz de disminuir el tamaño de los leiomiomas uterinos en más de 65 % con respecto a su estado basal. Los otros dos casos, fueron asociados con crecimientos postterapia entre 150 y 180%. De ellos uno fue resuelto en forma terapéutica favorable desde el punto de vista reproductivo de la paciente (miomectomía médica) y el otro caso se consideraron un fracaso terapéutico (histerectomía abdominal). En este último caso llamó poderosamente la atención la falta de respuesta a nivel endocrinológico, ya que no hubo un estado de hipogonadismo evidenciado por estradiol bajo.

La posibilidad ante esto es la falta de aplicación al régimen terapéutico, dosis insuficiente (que es la dosis reportada en la literatura internacional y por la compañía productora como la óptima) o ineficacia del tratamiento. Estas experiencias nos permiten concluir que la terapia con este compuesto no puede ser considerado como una alternativa definitiva de tratamiento médico de la leiomiomatosis uterina. Una excepción a esta aseveración podría ser las mujeres perimenopáusicas en las que en forma natural el fenómeno de involución ovárica ocasionará una ausencia de un estímulo adicional (producción hormonal ovárica) para estimular el crecimiento de la tumoración de músculo liso. Por otra parte, las mujeres con el compuesto

administrado mostraron una mejoría muy importante de la sintomatología secundaria a la tumoración pélvica. El impacto hemodinámico de este efecto nos permite inferir que el tratamiento puede ser de utilidad, basados en sus escasos efectos secundarios, como un producto útil para corregir los niveles de hemoglobina y hematocrito en forma preoperatoria o la utilización de métodos relacionados con autotransfusión. Al respecto, es un fenómeno conocido que la variedad de efectos secundarios derivados de transfusiones de donador, donde resaltan la hepatitis y infección por SIDA. En esta escasa experiencia en una de las pacientes sometidas a al decapétido, llamó la atención el escaso sangrado transoperatorio. Este fenómeno no puede mas que ser analizado de manera anecdótica, ya que la verdadera utilidad teórica de este compuesto al disminuir de tamaño los tumores y disminuir la cantidad de sangrado transoperatorio, necesita ser probada con una metodología especialmente diseñada para el caso. Esta metodología debería incluir la medición pre, tran y postoperatoria de Hb, Hto y ferritina y diseñar un método certero de evaluación de pérdida transoperatoria. Por otra parte, la monitorización de la respuesta terapéutica con ultrasonido por la experiencia obtenida es muy cuestionable. De hecho este impresionante avance tecnológico adolece de una importante variabilidad intra e interobservador, experiencia del operador, capacidad del equipo empleado y tipo de transductor. Algunas alternativas para la monitorización terapéutica incluyen tomografía axial computarizada, resonancia magnética nuclear o flujometría. Este abordaje está sujeto a una estricta discusión costo beneficio y factibilidad.

Por otra parte, un tópico de atractivo para discusión radica el papel del investigador en la evaluación de un ensayo clínico farmacológico que no está funcionando de acuerdo a lo hipotetizado. Hasta nuestro conocimiento, estos ensayos deben ser suspendidos y revaluados considerando nuevos avances tecnológicos, actividad farmacológica y aportaciones de la literatura. Al respecto, la literatura mundial reporta grupos de pacientes con respuestas terapéuticas pésimas, regulares y buenas. El rango de respuesta obtenido es del 50 al 100%. Este rango, nos permite subrayar la necesidad de encontrar marcadores laboratoriales que permitan predecir que pacientes tendrán una respuesta óptima a esta alternativa terapéutica. Esta modalidad nos permitiría criterios de inclusión mas estrictos con resultados mas homogéneos.

Como conclusión para esta primera parte GnRH ha msotrado su utilidad en casos seleccionados de leiomiomatosis uterina referido en la literatura mundial. En nuestra experiencia, la respeusta terapéutica es menos previsible de los reportado. Esta modalidad no parece ser la solución definitiva para los casos de leiomiomatosis uterina. Sus futuras aplicaciones como una terapia coadyuvante para disminuir el sangrado transoperatorio o para permitir transfusiones autologas o la corrección de fenómenos anémicos ferropenicos por sangrado en froma preoperatoria , necesitan ser aún probados . La utilidad del compuesto como una terapia definitiva en casos de perimenopausia, a pesar de haber sido reportado es difícil de definir, por la frecuencia de esta etapa de neopla-

sias genitales. La continuación de esta alterantiva terapéutica esta sujeta a un rediseño del estudio y consideración del comité de ética de nuestra institución.

El leiomioma uterino es un tumor que crece fundamentalmente a expensas del depósito de tejido conectivo, tal y como se evidencia en los resultados obtenidos en nuestro estudio ya que como se demostró, el contenido de tejido conectivo se puede incrementar hasta en 500%. Esta condición correlaciona muy bien con el típico comportamiento benigno de éste tumor ya que las

neoplasias malignas se caracterizan por cambios que se reflejan sobre todo en la duplicación celular, con intensa proliferación y generación de metástasis. El leiomioma es entonces una neoplasia que muestra clara pérdida del estado de diferenciación manifestado por el cambio en la síntesis basal de elementos de tejido conectivo y en forma paralela muestra poca afectación en el crecimiento celular por duplicación. Este evento llama la atención hacia el mecanismo molecular de los análogos de GnRH, que deberán modular en forma directa o indirecta la tasa de síntesis de tejido conectivo por las poblaciones celulares del miometrio. Desde luego que esta serie de eventos permanecen aún desconocidos y constituyen un campo de estudio muy amplio. Por otro lado, en el único caso documentado dentro de éste estudio en el que fracasó la terapia medicamentosa, se pudo observar que la concentración de colágena no se modificó de manera significativa y ello correlacionó con los hallazgos por ultrasonido y de pieza quirúrgica.

La disminución de la concentración de ácido desoxirribonucleico debe ser interpretada como una disminución virtual ya que parece ser un efecto de dilución, que a su vez, será consecuencia de los dos fenómenos que se han mencionado ya. Por un lado, el depósito de tejido conectivo desplazará el área ocupada por las células, generando de éste modo una celularidad disminuida por área que no debería observarse si se corrigen los datos para el peso total del órgano, ya que en forma hipotética, el mismo número de células estará ocupando un área mayor. En forma simultánea, el crecimiento de las células del miometrio por hipertrofia, con acumulación de proteínas contráctiles en su interior, generará también mayor dilución de la celularidad por área. Llamó mucho la atención la poca dispersión de los resultados, que refleja un comportamiento muy semejante de la estirpe tumoral interindividuos.

Dentro de las células que podrían participar en el fenómeno de depósito exagerado de tejido conectivo, con aumento en la síntesis de colágena, debe incluirse al fibroblasto. El fibroblasto es la célula que en forma tradicional se considera la principal productora de elementos de matriz extracelular, incluida la colágena. Sin embargo, otras estirpes celulares podrían participar en la producción de estos elementos en el miometrio uterino. Es entonces el fibroblasto, el blanco final teórico de los efectos de los análogos de GnRH.

T A B L A S

F I G U R A S

LEYENDA DE FIGURAS

Tabla 1.

Datos generales.

	Paciente	Paciente	Paciente
	1	2	3
Edad (años)	26	32	32
Gestaciones	0	0	3**
Tabaquismo	No	No	Si
Anticonceptivos (años)	0	0	2
Esterilidad (años)	0	8	8
Sintomatología	SUA*	Dispareunia	No
Apoyo diagnóstico:			
Histerosalpingografía	Si	Si	Si
Ultrasonido pélvico	No	Si	Si
Laparoscopia diagnóstica	No	Si	Si

* Sangrado uterino anormal

** Dos abortos y un parto de término

Tabla 2. Efectos secundarios al medicamento y tipo de resolución quirúrgica.

Pacientes	Síntomas secundarios	Cirugía
Caso 1	Bochornos Vagina seca	Leiomiomectomía
Caso 2	Bochornos Náuseas	Laparotomía exploradora Histerectomía abdominal
Caso 3	Asintomática	Laparotomía exploradora

Tabla 3.

Datos descriptivos (porcentajes, promedios y desviación estándar) en pacientes con leiomiomas que no recibieron tratamiento con agonistas de GnRH.

N=17	Promedio	%
Edad (años)	38.35 ± 8.89	
Gestaciones:		
Abortos	1.30 ± 1.85	
Partos	1.21 ± 2.27	
Cesáreas	0.35 ± 0.71	
Leiomiomas:		
Solos		64.28
Con otra patología		35.72
Diagnóstico auxiliar:		
Ultrasonido		64.28
Otros*		35.72
Localización:		
Intramurales		21.42
Subserosos		78.57
Relación con esterilidad		42.85

* Histerosalpingografía y laparoscopia diagnóstica

Tabla 4.

Sintomatología y tipo de cirugía más frecuentes en pacientes con leiomiomas que no recibieron agonistas de GnRH.

Sintomatología (%) n=17			Cirugía (%) n=17	
Dolor	Sangrado anormal	Asintomáticas	Miomectomía	HTA *
42.85	42.85	28.57	50	50

* Histerectomía total abdominal

Tabla 5

Datos descriptivos de pacientes con cesárea, sin antecedente de cirugía uterina previa. Los resultados se expresan en porcentajes y promedios.

N=16	Promedio	%
Edad (años)	31 ± 6.05	
Embarazos:		
Abortos	0.46 ± 0.80	
Partos	0.66 ± 1.24	
Cesáreas	1.06 ± 0.24	
Edad gestacional	36.21 ± 3.99	
Relación con esterilidad		13
Leiomiomas uterinos		13.33

Tabla 6

Determinación de colágena y DNA (promedios y desviación estándar) en grupo de estudio y control.

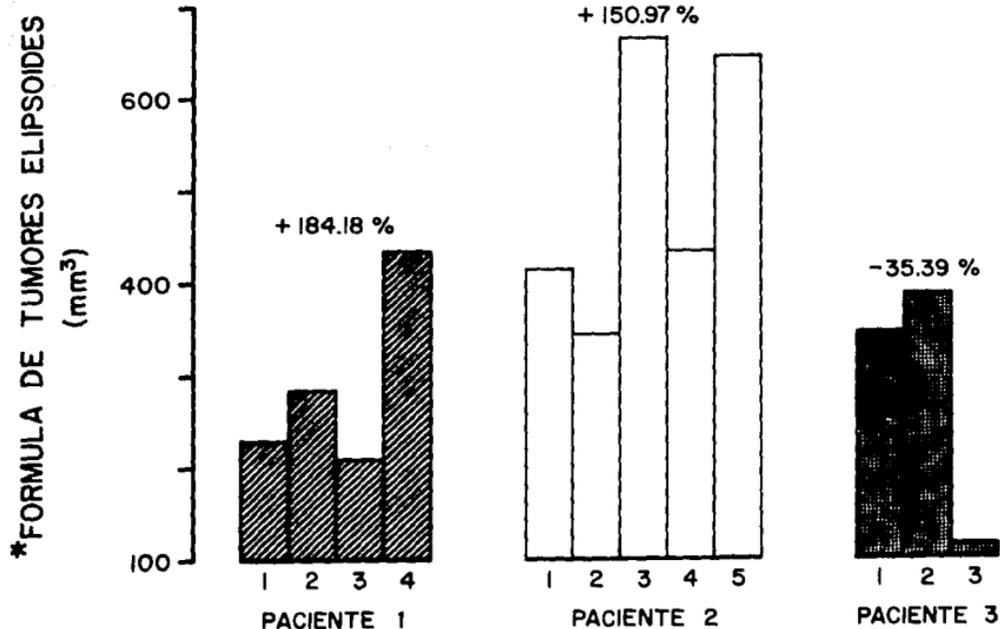
DNA		Colágena	
Leiomioma n=17	Control n=16	Leiomioma n=17	Control n=16
0.365*	2.397*	51.303*	28.682*
± 0.378	± 2.045	± 14.392	± 8.013

* p < 0.001

TABLA 7. Potencial terapéutico de análogos de GnRH, en Ginecología.

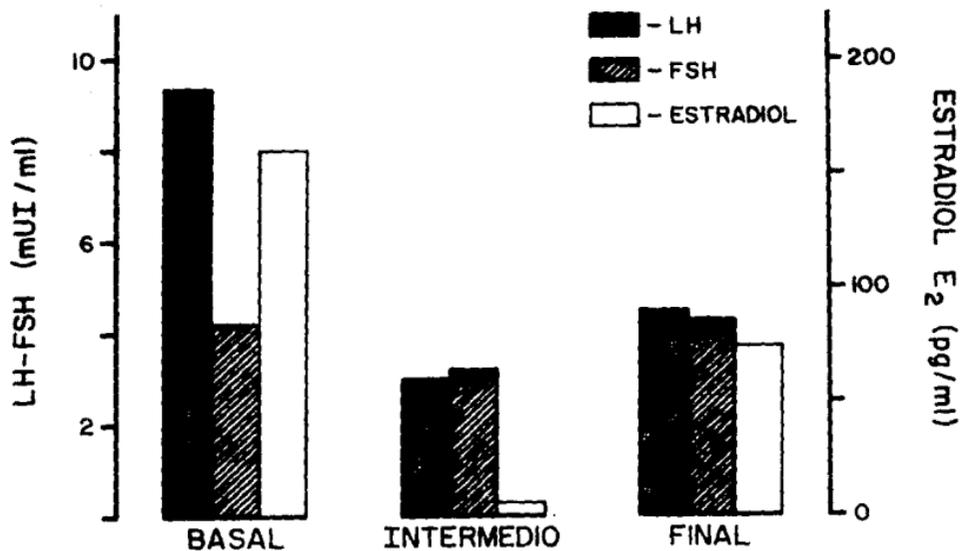
Indicación	Agonista	Antagonista.
Humanos		
Supresión Ovulación	+	+
Fertilización In Vitro	+	+
Fertilización después de:		
Quimioterapia	+	+
Supresión Lutea	+	+
Endometriosis	+	+
Ovario Poliquístico/Hirsutismo	+	+
Sangrado uterino Disfuncional	+	+
LEIOMIOMAS UTERINOS	+	+
Criptorquidia	+	-
Cáncer de Mama	+	+
Enfermedad de mama Fibroquística	+	+
Síndrome Premenstrual	+	+

DIMENSIONES UTERINAS EN MUJERES CON LEIOMIOMAS
BAJO TRATAMIENTO CON GnRH (n=3)

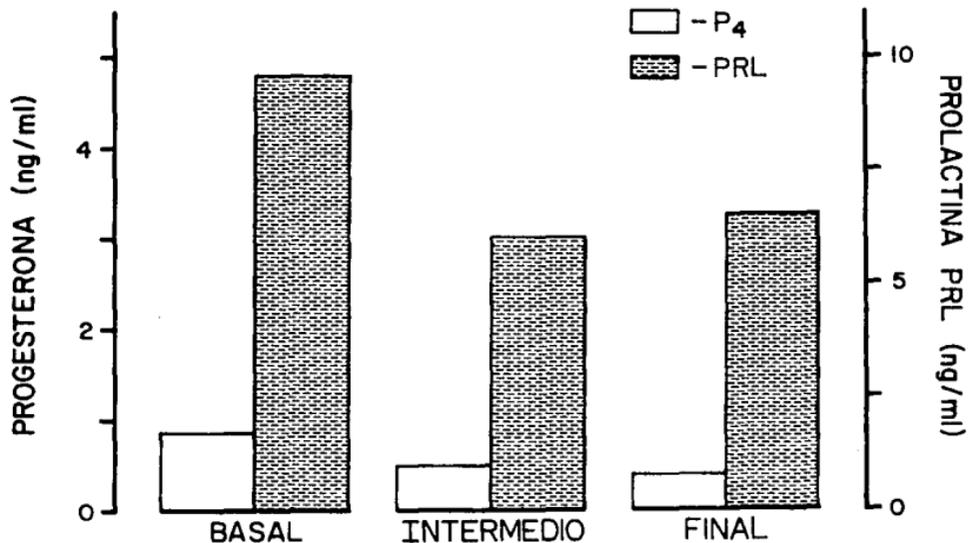


*
$$\frac{DL \times DT \times DAP \times \bar{\pi}}{6}$$

CONCENTRACION DE LH, FSH Y E₂ EN MUJERES
CON MIOMATOSIS UTERINA Y TRATAMIENTO CON GnRH
(n=3)



CONCENTRACION DE PROGESTERONA (P₄) Y PROLACTINA (PRL) EN MUJERES CON LEIOMIOMATOSIS UTERINA BAJO GnRH (n=3)



LEYENDA DE FIGURAS

Figura 1

Concentración de LH, FSH y E2 en mujeres con leiomiomatosis uterina y tratamiento con GnRH (n=3). Se hicieron tres determinaciones: basales, en el período intermedio y al final del tratamiento. Los niveles basales fueron similares a los de la población general, en la etapa intermedia del tratamiento se observó, de acuerdo a lo esperado un importante decremento. En la etapa final se observó una recuperación de los niveles hormonales hacia la basal.

Figura 2

Concentración de progesterona (P4) y Prolactina (PRL) en mujeres con leiomiomatosis uterina bajo GnRH (n=3). Los niveles de P4 se encontraron bajos desde el inicio del estudio, esto puede obedecer a ciclos anovulatorios común en esta patología; en la etapa intermedia y final del tratamiento la P4 fue disminuyendo en respuesta al tratamiento. La PRL permaneció dentro de los límites normales en las tres etapas de seguimiento aunque tanto en la etapa intermedia como al final mostraron ligero decremento.

Figura 3

Dimencione uterinas en mujeres con leiomiomas bajo tratamiento con GnRH (n=3). Las mediciones se hicieron ultrasonográficamente y se utilizó la fórmula para tumores elipsoides para estimar su volumen en cm³. Al final del tratamiento de la paciente 1, se observó un incremento del 84.18% del basal. La paciente 2 aumentó el volumen en 50.97% y en la paciente 3 se encontró una disminución del 85.39% del basal interpretándose esta última como respuesta terapéutica.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Cotran RS, Kumar V, Robbins SL: Robbins: Patología Estructural y Funcional. 5ta ed. Madrid: Interamericana, 1990; Vol 2: 1209-1210.
- 2.- Nogales FF, Navarro N, Martínez de Victoria JM y col.: Uterine intravascular Leiomyomatosis. An Update and report of seven cases. Int Gynecol Pathol, 1987; 6:331-339.
- 3.- Clement FB, Young RH: Difuse leiomyomatosis of the uterus: a report of four cases. Int J Gynecol Pathol, 1989; 6:322-330.
- 4.- Jones III HW, Wentz AC, Burnett LS: Tratado de Ginecología de Novak. 13ava ed. México, D.F.: Interamericana, 1991; 391-401.
- 5.- Vollenhoven BJ, Lawrence AS, Healy DL: Uterine Fibroide: A clinical review. Br J Obstet Gynecol, 1990; 97: 285-298.
- 6.- Novak ER, Woodruff JD: Novak: Patología Ginecológica y Obstétrica. 8va. ed. Buenos Aires: Panamericana, 1982; 264.
- 7.- Govan AD, Hodge C, Callander R: Gynecology illustrated. 3th ed. Edinburg: Churchill Livingstone, 1985; 229.
- 8.- Hattlingly RF, Thompson JD: The Linde: Ginecología Operatoria. 6ta ed. Buenos Aires: El Ateneo, 1987; 127.
- 9.- Ramos AM, Arredondo CM, Martínez VA, Rodríguez GR: Leiomiomatosis uterina: Informe de 77 casos. Ginec Obstet Mex, 1990; 58 138-141.
- 10.- Townsend D, Sparke R, Baluda M, McClelland G: Unicellular histogenesis of uterine leiomyomas as determined by electrophoresis of glucose-6-phosphate dehydrogenase. Am J Obstet Gynec, 1970; 1168-1173.
- 11.- Anjum AD, Payne LN: Concentration of steroid sex hormone in the plasma of hens in relation to oviduct tumours. Br Poult Sci, 1988; 29:729-714.
- 12.- Anjum AD, Payne LN: Spontaneous occurrence and experimental induction of leiomyoma of the ventral ligament of the oviduct of the hen. Res. Vet Sci, 1988; 45: 341-348.
- 13.- Maheux R, Lemay-Turent L, Lemay A: Daily follicle stimulating hormone, luteinizing hormone, estradiol, and progesterone in ten women harboring uterine leiomyomas. Fertil Steril, 1988; 46: 205-208.

- 14.- Marolli G, Codegoni AM, Bizzi A: Estrogen and progesterone receptors in leiomyomas and normal uterine tissues during reproductive life. *Acta Eur Fertil*, 1989; 20:19-22.
- 15.- Lumsden MA, West CP, Hawkins RA, Bramley TA, Rungay L, Baird DT: The binding of steroids to myometrium and leiomyomata (fibroids) in women treated with the gonadotrophin-releasing hormone agonist Zoladex (ICI 118630). *J Endocrinol*, 1989; 121: 389-398.
- 16.- Farber M, Conrad S, Leroy W, Hermann W: Estradiol binding by fibroid tumore and normal myometrium. *Obstet Gynecol*, 1972; 40: 479-486.
- 17.- Vij U, Murugesan K, Laumas KR, Farooq A: Progestin and antiprogestin interactions with progesterone receptors in human myomas. *Int J Gynecol Obstet*, 1990; 31: 347-353.
- 18.- Tamaya T, Fujimoto J, Okada H. Comparison of cellular levels of steroid receptors in uterine leiomyoma and myometrium. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1985; 64: 307-309.
- 19.- Buchi K, Keller PJ: Cytoplasmic progestin receptors in myomal and myometrial tissues: Concentration and hormonal dependency. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1983; 62: 487-492.
- 20.- Aharoni A, Reiter A, Golan D, Faltiel Y, Sharf M: Patterns of growth of uterine leiomyomas during pregnancy. A prospective longitudinal study. *Br J Obstet Gynecol*, 1988; 95: 510-513.
- 21.- Hofman GE, Rao Ch V, Barrows GH, Schultz GS, Sanfilippo JS: Binding sites for epidermal growth factor in human uterine tissues and leiomyomas. *J Clin Endocrinol Metab*, 1984; 58:880.
- 22.- Lumsden MA, West CO, Bromley J, Rungay L, Baird DT: The binding of epidermal growth factor to the human uterus and leiomyomata in women rendered hypo-oestrogenic by continuous administration of an LHRH-agonist. *Br J Obstet Gynecol*, 1988; 95:1299-1304.
- 23.- Goustin AS, Leaf EB, Shiplay GD, Moses HL. Growth factors and cancer. *Cancer Res*, 1986; 46: 1015-1029.
- 24.- Friedman AJ, Rein MS, Pandian MR, Barbieri RL: Fasting serum growth hormone and insulin-like growth factor-I and II concentrations in women with leiomyomata uteri treated with leuprolide acetate or placebo. *Fertil Steril*, 1990; 53: 250-253.
- 25.- Butram VG, Feter RG: Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology, and management. *Fertil Steril*, 1981; 36: 433-445.
- 26.- Ross RK, Pike MC, Vessey MP, Bulld, Yeates D, Casagrande JT: Risk Factors for uterine fibroids reduced risk associated with oral contraceptives. *Br Med J*, 1988; 293: 359-362.

- 27.- MacMahon B, Tchopoulos D, Cole P, Brown J: Cigarette smoking and urinary estrogens. *N Engl J Med*, 1982; 307: 1062-1065.
- 28.- Leibsohn S, d Ablain G, Mishell DR, Schlaerth JB: Leiomyosarcoma in a series of hysterectomies performed for presumed uterine leiomyomas. *Am J Obstet Gynecol*, 1990; 162: 968-974.
- 29.- Silverberg SG: Reproductibility of the mitosis count in the histologic diagnosis of smooth muscle tumors of the uterus. *Human Pathol*, 1976; 7:451-454.
- 30.- Babaknia A, Rock JA, Jones HW: Pregnancy success following abdominal myomectomy for infertility. *Fertil Steril*, 1978; 30:644-647.
- 31.- Ferrer-Brown G, Beilby JO, Tarbit MH: The vascular patterns in myomatous uteri. *J Obstet Gynecol Br Commonw*, 1970; 77: 967-975.
- 32.- Hankins GD, Cadars MI: Uterine incarceration associated with uterine leiomyomata: clinical and sonographic presentation. *J Clin Ultrasound*, 1989; 17: 385-388.
- 33.- Katz VL, Dotters DJ, Droegemueller W: Complications of uterine leiomyomas in pregnancy. *Obstet Gynecol*, 1989; 73: 583-586.
- 34.- Togashi K, Ozasa H, Konishi I y col.: Enlarged uterus: differentiation between adenomyosis and leiomyoma with MR imaging. *Radiology*, 1989; 171:531-534.
- 35.- McCarth S: MR imaging of the uterus. *Radiology*, 1989; 171: 321-322.
- 36.- Loffer FD: Hysteroscopy with selective endometrial sampling compared with D&C for abnormal uterine bleeding : the value of a negative hysteroscopic view. *Obstet Gynecol*, 1989; 73: 16-20.
- 37.- Easterday Ch, Grimes DA, Riggs JA: Hysterectomy en the United States. *Obstet Gynecol*, 1983; 62: 203-212.
- 38.- Dicker RC, Greenspan JR, Strauss LT y col.: Complications of abdominal and vaginal hysterectomy among women of reproductive age in the United States. *Am J Obstet Gynecol*, 1982; 144:841-848.
- 39.- Berkeley AS, DeCherney AH, polan ML: Abdominal miomectomy and subsequent fertility. *Surg Gynecol Obstet*, 1983; 156: 319-322.
- 40.- Maheux R, Guilloteau C, Lemay A, Fazekas A: luteinizing hormone-releasing hormone agonist and uterine leiomyoma: a pilot study. *Am J Obstet Gynecol*, 1985; 152: 1034-1038.

- 41.- Friedman AJ, Barbiert RL, Benacerraf BR, Schiff I; Treatment of leiomyomata with intranasal or subcutaneous leuprolide, a gonadotropin-releasing hormone agonist. *Fertil Steril*, 1987; 48: 560-564.
- 42.- Friedman AJ, Barbiert Rl, Doubilet PM: A randomized, double-blind trial of gonadotropin releasing-hormone agonist (leuprolide) with or without medroxyprogesterone acetate in the treatment of leiomyomata uteri. *Ferti Steril*, 1988; 49: 404-409.
- 43.- Andreyko JL, Blumenfeld Z, Marshall LA, Monroe SE, Hricak H, Jaffe RB: Use of an agnoistic analog of gonadotropin-releasing hormone (nafarelin) to treat leiomyomas: assessment by magnetic resonance imagin. *Am J Obstet Gynecol*, 1988; 158: 903-910.
- 44.- Friedman AJ : Treatment of leiomuomata uteri with short-term leuprolide followed by leuprolide plus estrogen-progestin hormone replacement therapy for 2 years: a pilot study. *Fertil Steril*, 1989; 51: 526-528.
- 45.- Coutinho EM, Goncalves MY: Long-term treatment of leiomyomas with gestrinone. *Fertil Steril*, 1989; 51: 939-946.
- 46.- Coutinho EM, Azadian-Boulanger G, Goncalves MT: Regression of uterine leiomyomas after treatment with gestrinone, an antiestrogen, antiprogesterone. *Am J Obstet Gynecol*, 1986; 155: 761-767.
- 47.- Friedman AJ, Rein MS, Harrison-Atlas D, Garfield JM, Doubilet PM: A randomized, placebo-controlled, double-blind study evaluating leuprolide acetate depot treatment before myomectomy. *Fertil Steril*, 1989; 52: 728-733.
- 48.- Field KJ, Griffith JW, Lang CM: Spontaneous reproductive tract leiomyomas in aged guinea-pigs. *J Comp Path*, 1989; 101: 287-294.
- 49.- Parazzini F, Vecchia C, Negri E, Cecchetti G, Fedele L: Epidemiologic characteristics of women with uterine fibroids: a case-control study. *Obstet Gynecol*, 1988; 72: 853-859.
- 50.- Stovall TG, Ling FW, Henry LC, Woodfuff MR: A randomized trial evaluating leuprolide acetate before hysterectomy as treatment for leiomyomas. *Am J Obstet Gynecol*. 1991; 164: 1420-1425.
- 51.- Karten M.J., Rivier J.E. Gonadotropin-releasing hormone analog design. Structure-function studies toward the development of agonist and antagonist. Rationale and prespectives. *Endocrine Reviews* 1988; 7: 53-65.

52.- Seprodi J, Coy D.H., Vilchez-Martinez J.A., Pedroza E., Huang W.Y., Schally A.V. Cyclic analogues of luteinizing hormone-releasing hormone with significant biological activities. J Med Chem 1978; 21:993-994.

53.- Zyporin T. LHRH: Clinical applications growing. JAMA 1985; 253: 469-471.

54.- Reeding T.W., Kastin A.J., Gonzalez-Barcena D., Coy D.H., Coy E.J., Schalch D.S., Schally A.V. The half life, metabolism and excretion of triated luteinizing hormone (LHRH) in man. J Clin Endocrinol Metab 1973; 37:626-629.

55.- Schally A.V., Kastin A.J. Stimulation and inhibition of fertility through hypothalamic agents. Drug Ther Bull 1971; 1: 29-32.

56.- Vickery B.H. Comparison of the potential for therapeutic utilities with gonadotropin-releasing hormone agonists and antagonists. Endocrine Reviews 1986; 7: 115-124.

57.- Filicori M., Hall D., Loughlin J.S., Rivier J., Vale w., Crowley W.F. A conservative approach to the management of uterine leiomyoma: Pituitary desensitization by a luteinizing hormone-releasing hormone analogue. Am J Obstet Gynecol 1983; 147: 726-7.

58.- Healy D.L., Farser H.M., Lawson S.L. Shrinkage of a uterine fibroid after infusion of a LHRH agonist. Br Med J 1984; 289: 1267-8.

59.- Coddington C., Collins R.L., Shawker T.H., Anderson R., Loriaux D.L., Winkel C.A. Long-acting gonadotropin hormone-releasing hormone analog used to treat uteri. Fertil Steril 1986; 45: 624-629.

60.- Perl V., Marquez J., Schally A.V., Comaru A.M., Leal G., Zacharias S., Gomez-Lira C. Treatment of leiomyoma uteri D-Trp 6 luteinizing hormone-releasing hormone. Fertil Steril 1987; 48:383-389.

61.- Lemay A. Monthly implant of luteinizing hormone-releasing hormone agonist: a practical therapeutic approach for sex-steroid dependent gynecologic diseases. Fertil Steril 1987; 48: 10-12.

62.- Baird D.T., West C.P. Medical management of fibroids. Br Med J 1988; 296: 1884-85.

63.- Matta W.H., Stabile I., Shaw R.W. Campbell S. Doppler assessment of uterine blood flow changes in patients with fibroids receiving the gonadotropin-releasing hormone agonist Buserelin. Fertil Steril 1988; 49: 1083; 85.

64.- H.A.I.M. Van Leusden. Triptorelin to prevent hysterectomy in patients with leiomyomas. Lancet 1988; 508-510.

65.- Donnez J., Schurs B., Gillerot S., Sandow J., Clerckx F. Treatment of uterine fibroids with implants of gonadotropin-releasing hormone agonist: assessment by hystero-graphy. Fertil Steril 1989; 51: 847-850.

66.- Matta W.H.M., Shaw R., Nye M. Long Term follow-up patients with uterine fibroids after treatment with the LHRH agonist buserelin. Br J Obstet Gynecol 1989; 96: 200-206.

67.- Schlaff W.D., Zerhouni E.A., Huth J.A., Chen J., Damewood M.D., Rock J.A. A placebo-controlled trial of a depot gonadotropin releasing hormone analogue (leuprolide) in the treatment of uterine leiomyomata. Obstet Gyencol 1989; 74: 856-82.

68.- Bustos L.H.H., Lopez G.R., Sanchez V., Contreras J., Ayala R.A. Tratamiento médico de leiomiomatosis uterina con un agonista de gonadotropinas hipofisarias. Ginec Obstet Mex 1990; 58: 280-284.

69.- Baserga R: The biology of cell reproduction. Cambridge,MA: Harvard University Press,1985.

70.- Beach D, Basilico C, Newport J, eds. Cell cycle control in eukaryotes. Cold Spring Harbor,NY: Cold Spring Harbor Laboratory,1988.

71.- Prescott Dm, Flexer AS: Cancer: The misguided cell, 2nd ed. Sunderland,MA: Sinauer,1986.

72. Martin G, Timpl R, Muller P, Kuhn K: The genetically distinct collagens. TIBS 1985; 12:285-87

73. Diegelmann R, Lindblad W: Cellular sources of fibrotic collagen. Fundam App Toxicol, 1985; 5:219-227.

74. Castor W, Scott M, Ritchie J, Harnsberg S: Connective tissue activation. IX Modification by pharmacologic agents. Arth Rheumat 1975; 18:451-460.

75.- Rojkind M, and Gonzalez E: An improved method for determining specific radioactivities of proline-14-C and hydroxyproline-14-C in collagen and in non-collagenous proteins. Anal Biochem 1974; 57:1-12

76.- Burton K: Determination of DNA concentration with diphenylamine. Method Enzymol XII (B): 1968; 163-168.