

11204

2

2ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

TRATAMIENTO MEDICO PREQUIRURGICO DE LA LEIOMIOMATOSIS UTERINA CON ANALOGOS DE LA HORMONA LIBERADORA DE GONADOTROPINAS HIPOFISARIAS

DR. JESUS PEREZ SEGURA  
SUBDIRECTOR DE INVESTIGACION Y EDUCACION PREVENIDORA

DR. ALBERTO ALVARADO DURAN  
PROFESOR TITULAR

T E S I S  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

SUBESPECIALIDAD EN BIOLOGIA DE LA REPRODUCCION HUMANA

P R E S E N T A :

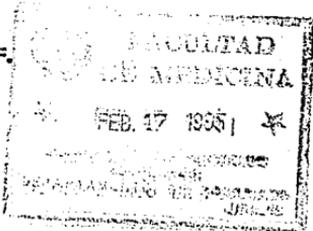
DR. MIRANDA RODRIGUEZ JOSE ANTONIO

FALLA DE ORIGEN

TUTOR: HECTOR HUGO BUSTOS LOPEZ



MEXICO, D. F.



1965



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.

**BIOLOGIA DE LA REPRODUCCION HUMANA**

**AGRADECIMIENTOS**

**A LAS PACIENTES QUE SON EL PORQUE DE NUESTRO TRABAJO.**

**A MIS PADRES Y HERMANOS POR SU APOYO EN TODA MI FORMACION PROFESIONAL.**

**AL DR. HUGO BUSTOS LOPEZ., MAESTRO Y AMIGO.  
POR SU GRAN AYUDA EN LA REALIZACION DE ESTA TESIS.**

**EN ESPECIAL A MI ESPOSA TERESA Y A MI HIJO ANDRES  
POR LA VIDA DE ESFUERZO Y SACRIFICIO QUE ACEPTARON  
VIVIR A MI LADO.**

TRATAMIENTO MEDICO PREQUIRURGICO DE LA  
LEIOMIOMATOSIS UTERINA CON ANALOGOS DE  
LA HORMONA LIBERADORA DE GONADOTRONI--  
NAS HIPOFISARIAS.

## INDICE

	PAGINAS
INTRODUCCION.....	1
ANTECEDENTES.....	3
OBJETIVOS.....	24
HIPOTESIS.....	25
MATERIAL Y METODOS.....	26
RESULTADOS.....	30
DISCUCION.....	34
TABLAS.....	39
GRAFICAS.....	44
BIBLIOGRAFIA.....	50

## INTRODUCCION

La leiomiomatosis uterina se presenta en el 25-30% de las mujeres en edad reproductiva. El tratamiento de esta entidad es --- hasta la fecha quirúrgico, independientemente de los deseos de fertilidad de la mujer. Actualmente las modalidades quirúrgicas incluyen histerectomía ó miomectomía. Los dos métodos tienen un impacto negativo sobre el pronóstico reproductivo de la mujer. Recientemente se han sugerido algunas modalidades médicas para el tratamiento de la leiomiomatosis uterina como la utilización de análogos de la Hormona Liberadora de Gonadotropinas Hipofisarias.

Se ha observado que la utilización de este decapeptido permitirá la disminución del volumen global preoperatorio de los leiomiomas. El principal inconveniente reportado son tasas de rec--- crecimiento de las tumoraciones. Es por esto que la mayor utilidad de este producto radica, en que la reducción de tamaño--- del tumor, facilitara la técnica quirúrgica disminuyendo la --- cantidad de sangrado transoperatorio. Al mismo tiempo la inducción de un estado de hipogonadismo Hipogonadotrópico reversible, con una amenorrea secundaria, permitira la autotransfusi--- ón. La experiencia que se tiene en países latinoamericanos con estos esquemas son escasas. Se ha reportado que en casos de le-

miomatosis uterina el crecimiento del tumor depende fundamentalmente de replicación del tejido conectivo y no de duplicación celular a diferencia de lo que sucede en tejido miometrial - concéntrico sano.

Con lo anterior el presente trabajo pretende adquirir experiencia en nuestro medio para facilitar la técnica quirúrgica e identificar el porcentaje de disminución del o los miomas.

## ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS

### DEFINICION DE LEIOMIOMATOSIS.

El leiomioma es un tumor benigno constituido principalmente por células musculares lisas, pero contiene una cantidad variable de tejido conectivo (7).

El tumor está bien circunscrito pero no es encapsulado. Entre los diversos términos para designar este tumor figuran fibromioma, miofibroma, leiomiofibroma, fibroleiomioma, mioma, fibroma y fibroide (9).

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 (7).

Por lo tanto se prefiere hablar de leiomioma porque destaca con bastante exactitud el origen de este tumor en las células musculares lisas y el predominio del componente de musculo liso. Los cultivos de tejido realizados por Muller y Modovici sugieren que el tumor proviene de las células musculares lisas al igual que estudios realizados por Linder, Gartler y Townsed, los cuales indican que el origen de los leiomiomas es unicelular (5).

## INCIDENCIA

Los leiomiomas son los tumores benignos más comunes no sólo del útero, sino del aparato genital y en general de la mujer. Aunque no se puede determinar con exactitud su incidencia verdadera se menciona en un 50% de todas las necropsias (23). 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 (19). La frecuencia de los leiomiomas en las mujeres negras es 3 a 9 veces más frecuente que en las caucásicas, y los tumores en las mujeres de raza negra son más grandes y se presentan a menor edad, y a menudo se presentan en mujeres menores de 30 años (36). Hay algunos casos que reportan la presencia de leiomiomas en mujeres 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 blanca (23).

Aproximadamente el 80% de las mujeres que sufren de leiomiomatosis tienen entre 31 a 50 años, 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 más (25).

## ETIOPATOGENIA E HISTOGENESIS

Nada definido hay sobre la etiología de la leiomiomatosis y aun que se ha comprobado que histológicamente tiene un origen unicelular, esto se ha estudiado utilizando marcadores como la glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (43), 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 (7), hacen razonable la teoría de que se requiere un estímulo hormonal para mantener su tamaño o el inicio de su crecimiento.

### FACTORES DE CRECIMIENTO:

Anjum (3), encontró una elevación de estrógenos en plasma de -- aves que padecían de leiomiomatosis (en el ligamento ventral -- del oviducto) respecto a las que no padecían de esta tumoración por otro lado la proporción de estrógenos-progesterona fue mayor en las que padecían de leiomiomatosis.

En otro estudio experimental en aves de corral el mismo autor -- (4), logró desarrollar hiperplasia y leiomiomatosis en el ligamento ventral del oviducto de las aves después de la administración de dietilestilbestrol combinado con progestágenos en el -- 75% de las aves.

En humanos los niveles de estrógenos y progesterona medidos en plasma de pacientes normales y en las que no padecen de leiomi-

omatosis no muestran diferencias (28). La concentración de receptores estrógenicos es más alta en el endometrio que en los leiomiomas y a su vez los leiomiomas contienen más receptores que el miometrio normal circundante (30).

El miometrio normal de diferentes especies incluyendo el humano contiene proteínas en el citoplasma que son receptores específicos que 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 proteínas citoplásmicas que el miometrio normal en el mismo órgano (28,30).

Los estrógenos estimulan la síntesis de receptores proteínicos para progesterona y por supuesto que también aumenta la concentración citoplásmica de sus propios receptores (27,30).

Durante el embarazo el crecimiento de los leiomiomas se considera como una evidencia clínica de la hormonodependencia en la patogénesis de los miomas, también podría contribuir en su crecimiento la irrigación sanguínea que es mayor durante el embarazo (1). Contrariamente a lo conformado por otros autores, Aharoni (1), en un estudio prospectivo de 32 casos de leiomiomas en 29 embarazadas, encontró que el 78% de los casos, los leiomiomas no aumentaron de tamaño, más bien de éstas el 19% disminuyeron su tamaño en un 20% del volumen inicial previo al embarazo, y el 22% restante experimentaron crecimiento que no fue mayor de 25% del volumen inicial.

#### FACTORES DE CRECIMIENTO PEPTIDICOS.

Existen muchos factores de crecimiento en humanos, que solos o combinados pueden estimular el crecimiento de los leiomiomas:

##### -FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDERMICO (FCE).

Es un polipéptido de cadena simple, de 53 aminoácidos que tienen propiedades mitogénicas para una variedad de tejido ectodérmico y mesodérmico tanto "in vivo" como "in vitro." Se encuentra en endometrio y leiomiomas, su acción es mediada por receptores de superficie celular que reconoce al factor transformador de crecimiento-alfa (24).

Con la administración de agonistas de GnRH que lleva a un hipotestosteronismo, los lugares de unión de FCE en la membrana celular de leiomiomas son menores comparados con las pacientes no tratadas y no existen cambios en el miometrio normal de pacientes con o sin tratamiento (26).

Esto sugiere que algo del papel que juegan los estrógenos en el crecimiento de los leiomiomas puede ser mediado por el factor de crecimiento epidérmico.

##### -FACTOR TRANSFORMADOR DEL CRECIMIENTO ALFA.

Es una molécula de cadena simple de 50 aminoácidos que se unen a los receptores del factor de crecimiento epidérmico. Se ha encontrado en una variedad de células neoplásicas y de infección viral y parece que juega un papel importante en el crecimiento de los leiomiomas (22).

**-FACTOR DE CRECIMIENTO "SEMEJANTE" A LA INSULINA.**

Existe el tipo I y el tipo II corresponde 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 tiene efectos sobre los leiomiomas por estimulación del crecimiento local(19).

**-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(11).

La hormona del crecimiento puede ser en parte también responsable de los cambios de volumen tanto del útero como de los leiomiomas al parecer por el sinergismo que presenta con el estrógeno(14), probablemente esto sea el factor predisponente responsable de la mayor incidencia de los leiomiomas en la mujer de raza negra (2). 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 del leiomioma, sin embargo la disminución de la hormona de crecimiento después de la administración de agonista de GnRH puede ser en parte responsable del crecimiento del volumen uterino y del leiomioma(15).

## CARACTERISTICAS DE LOS LEIOMIOMAS

### -CRECIMIENTO.

Los leiomiomas tienden a crecer mientras hay función ovárica, - después de la menopausia generalmente involucionan.

### - EL NUMERO DE LOS TUMORES.

La mayoría de los autores están de acuerdo en que es múltiple, - su número varía de uno a varios, siendo el promedio de cinco nó dulos tumorales.

### -LOCALIZACION.

Es también variable pudiendo ocurrir en el cuello o en el cuerpo uterino, estadísticamente el 70% son corporales, 10% cervica les, 3% ligamentarios y 17% presentan localizaciones combinadas (23,25).

### -SITUACION.

La clasificación habitual de los tumores del cuerpo en relación con las capas del útero son: subserosos, intersticiales o intramurales y submucosos, según el tumor se halle localizado abajo del peritoneo, en el espesor del miometrio adyacente al endometrio, el porcentaje revisado en la literatura es de 75% los intersticiales, 20% los subserosos y los submucosos en el 15%.

### -VOLUMEN.

El tamaño es sumamente variable y pueden aparecer desde miomas casi microscópicos hasta alcanzar proporciones de 50 o más Kg.

## FACTORES DE RIESGO

Existen algunos factores que se les ha encontrado una relación con la frecuencia de los miomas.

### -ANTICONCEPTIVOS ORALES.

La relación de los anticonceptivos orales con los leiomiomas es controversial, se ha mencionado una asociación con el crecimiento sobre todo cuando el anticonceptivo predominante es el estrógeno. Algunos estudios de Ross y Parazzini (34,39) encontraron que el riesgo de presentar leiomiomatosis disminuye en forma importante con el uso de hormonales orales y esta va en relación con el tiempo de uso de los mismos. Si el uso es mayor de cinco años el riesgo disminuye hasta el 17% y puede llegar hasta un 17%, si se usa por más de 10 años el riesgo disminuye hasta un 31%.

### -PARIDAD.

Aparentemente existe una relación inversa de la frecuencia de leiomiomas con el número de embarazos que llegan a término, se ha reportado que las pacientes que tienen cinco embarazos a término, tienen solo la cuarta parte de riesgo de presentar leiomiomatosis en comparación con las que no llegar a tener productos de término. El embarazo de término "per se" muy probablemente reduce el riesgo de presentar este tumor, por otro lado la mujer con leiomiomas es relativamente estéril (37,39). Contrariamente a lo reportado en estudios retrospectivos se encontró 12% de los pacientes que sufren de leiomiomatosis son -

nulíparas, mientras que las multíparas corresponden al 88% y de estas el 21% tienen de uno a dos partos, el 27% de tres a cinco partos, y el 40% seis partos o más.

Es importante aclarar que los resultados son controversiales, probablemente porque la población estudiada tiene diferentes factores de riesgo.

-RAZA, EDAD, PESO.

Se ha mencionado la relación de 3 a 9 veces más frecuente la leiomiomatosis uterina en raza negra con respecto a la raza blanca, así aparecen a más temprana edad y los tumores son más grandes, esto probablemente sea secundario a las concentraciones mayores de hormonas de crecimiento circulante encontrados en las mujeres de raza negra (23).

Los leiomiomas se presentan entre los 30 y 50 años con mayor frecuencia (36); lo que nos habla de su relación estrecha con las hormonas esteroideas presentes durante el período reproductivo. Las mujeres que pesan 55 kg. tienen poco riesgo de tener 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 de obesas (38).

## ALTERACIONES SECUNDARIAS DE LOS LEIOMIOMAS.

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

### 1.-ALTERACION 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 (9).

### 2.-ALTERACION QUISTICA.

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 (23,25).

### 3.-CALIFICACION

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, histológicamente las áreas calcificadas aparecen en forma de depósitos lamiares, grandes o pequeños, redondos o irregulares (23).

### 4.-INFECCION.

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, proporcionando que la superficie se ulcere se infecte (23,25).

#### 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 puede reconocerse incluso en forma macroscópica, la discromia rojiza se debe a la trombosis y a la extravasación de sangre. (9.23,25).

#### 6.-ALTERACION ROJA.

Microscopicamente se encuentran cambios crónicos manifestados por hialinización y calcificación, además manifestaciones agudas de hemorragia, edema y necrosis, clínicamente se manifiesta como un síndrome abdominal agudo. Puede presentarse en la menopausia pero es muy común que ocurra en el embarazo complicado con leiomioma y preferentemente en el segundo trimestre del embarazo. La irrigación sanguínea deficiente probablemente sea la causa de la alteración roja.

#### 7.-ALTERACION ADIPOSITA.

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 (9,23,25).

#### 8.-ALTERACION SARCOMATOSA.

Su frecuencia se estima entre 0.13 al 0.30%. La incidencia de leiomiosarcoma en pacientes sometidas a histerectomía con diag-

nóstico previo de leiomiomatosis es de 0.6 a 0.7%. La tasa de mortalidad de pacientes con leiomiosarcoma es de 47 al 85 %, su mayor incidencia es entre la tercera y sexta década de la vida (9), su sintomatología no difiere a la leiomiomatosis, el hallazgo patológico que hacen sospechar la alteración sarcomatosa es la cantidad de actividad mitótica presente (9).

## SINTOMATOLOGIA

Menos del 50% de las pacientes con leiomiomas uterinos tienen síntomas. Los síntomas pueden ser únicos o múltiples y dependen de la localización, tamaño y cantidad de los tumores (7).

### -SANGRADO ANORMAL.

Ocurre sangrado anormal en una tercera parte de las pacientes con leiomiomas uterinos sintomáticos y esto suele indicar la necesidad de tratamiento.

El flujo menstrual suele ser abundante (menorragia), pero también puede ser prolongado (metrorragia) o ambas cosas.

La fisiopatología del sangrado anormal no se conoce completamente, se sabe que la superficie de la cavidad endometrial de un útero normal es  $15 \text{ cm}^2$ , pero si hay leiomiomas la superficie puede superar los  $200 \text{ cm}^2$ , además el endometrio puede -- exhibir un cuadro de hiperestrogénismo local en áreas adyacentes a los tumores submucosos (7).

Por medio de micrografías y técnicas histológicas se ha demostrado que los leiomiomas causan congestión y dilatación -- del plexo venoso endometrial, por la invasión y obstrucción -- venosa del miometrio y que finalmente esta obstrucción lleva a una ectasia venosa endometrial originando incremento del -- sangrado uterino (21), estos eventos fisiopatológicos pueden estar influenciados por los factores de crecimiento esteroi-- deos y polipeptídicos (32).

### -DOLOR

Aproximadamente la tercera parte de las pacientes con leiomio-

mas presentan dolor o malestar abdominal y pélvico que motiva con frecuencia la intervención quirúrgica. El dolor obedece a varias causas, como torsión de leiomioma subseroso pediculado o ante una alteración de tipo degenerativo como la alteración roja y la necrosis (7).

El dolor crónico, tedioso referido en la espalda se presenta en leiomiomas de tamaño mediano y en útero en retroversión.

#### -SINTOMATOLOGIA 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 varicocidades en los miembros inferiores (7,25). Un leiomioma de grandes dimensiones en la cara anterior del útero puede causar dolor suprapúblico, polaquiuria, incontinencia urinaria o incluso puede encarcelar el útero (7), un leiomioma pediculado puede provocar hidroureter o incluso hidronefrósis. El crecimiento de la cara posterior del útero puede ocasionar estreñimiento e incluso oclusión intestinal (7,23). La anemia crónica es común en las pacientes, con sangrado uterino anormal.

## DIAGNOSTICO

El diagnóstico adecuado se hace por valoración clínica que incluye una adecuada historia clínica que contenga en especial - la edad, paridad, raza, obesidad, hábitos personales, uso de - hormonales, así 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 el útero con grados de flexión, movilidad, consistencia, estado de superficie, tamaño, dolor a la movilización y relación con anexos. A la es peculoscopia observar el estado cervical, presencia de sangrado y de leiomiomas o pólipos que protuyan por el orificio cervical. Ante la sospecha de tumoraciones realizar tacto rectal. La resonancia magnética, la histerosalpingografía, la histeroscopia y el ultrasonido nos ayudan a confirmar el diagnóstico, actualmente contamos con un procedimiento tanto como diagnóstico como quirúrgico que es la laparoscopia, que se considera en tratamiento quirúrgico en este tipo de patología. (12,18,31,32, 33 y 41).

## 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 decidir la conducta terapéutica adecuada que puede ser tratamiento médico, quirúrgico o ambos.

El tratamiento quirúrgico.

El 63% de las histerectomías se realizan en mujeres cuyas edades oscilan entre 15-44 años y 31% entre los 45 a 64 años (23).

El 30% del total de las histerectomías son indicadas por leiomiomastosis que junto con el sangrado uterino disfuncional 21% son la causa más frecuente de indicación de histerectomía.

La miomectomía deberá estar limitada para pacientes que desean conservar su capacidad reproductiva 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 miomectomía presentan recurrencia y entre 15 y 30% de estas requieren ser reoperadas, incluyendo en esta a la histerectomía (21).

Actualmente se dispone de la laparoscopia que puede ser un procedimiento tanto diagnóstico como quirúrgico con buenos resultados, disminución de sangrado u complicaciones, además de acortar la estancia hospitalaria (12).

## TRATAMIENTO MEDICO

Actualmente contamos con agonistas de GnRH con diferentes vías de administración, tanto nasal, subcutánea o en implantes de microcápsulas administrados por períodos determinados de tiempo los cuales han demostrado en diferentes estudios, un porcentaje de reducción del volumen uterino en un 40 o 60% (16,17,18, 29,30 y 32).

El aislamiento y caracterización de la Hormona Liberadora de Gonadotropinas (GnRH) en 1971 ha contribuido a grandes avances dentro del campo de la endocrinología.

La GnRH es un decapeptido producido por el nucleus arcuato del hipotálamo. La molécula tiene una configuración en horquilla, haciendo los aminoácidos 6-7 más vulnerables para la degradación por las endopeptidasas hipofisarias. Además, una carboximida peptidasa inactiva la GnRH mediante la rotura del enlace entre los aminoácidos 9-10. La capacidad de la GnRH para inducir la síntesis y liberación de las gonadotropinas hipofisarias Hormona Folículo Estimulante (FSH), Hormona Luteinizante (LH), reside en el segundo y tercer aminoácidos.

Después de que la GnRH se ha unido a los receptores hipofisarios, el segundo, y tercer aminoácidos (histidina y triptófano) inician una movilización del calcio extracelular. El flujo de calcio da lugar a una elevada concentración intracelular del mismo, que causa la liberación por exocitosis de gránulos secretores que contienen LH y FSH. La Calmodulina, un receptor de

calcio intracelular, media el efecto del calcio sobre la liberación de gonadotropinas. La unión de la GnRH también activa la proteína Kinasa C, que ocasiona la fosforilación de proteínas del citosol, que promueve en último lugar la síntesis de gonadotropinas (13,17).

#### AGONISTAS DE GnRH

Los agonistas de la GnRH por un D-aminoácido con o sin la supresión y reemplazamiento del décimo aminoácido por una metilamida (NH-Et). El reemplazo de Gl y 10-NH<sub>2</sub> por NH<sub>2</sub> por NH-Et (NH-CH<sub>2</sub> CH<sub>3</sub>) producirá un análogo cinco veces más potente que la GnRH original. La elevada potencia resultante es debida a una degradación menor por las peptidasas hipofisarias, ocasionando una unión al receptor y una acción sobre la liberación de LH y FSH más prolongadas. La sustitución de Gly<sub>6</sub> por un D-aminoácido da lugar a un agonista 3 a 5 veces más potente que la GnRH. La sustitución de un D-aminoácido residual se cree que estabiliza el tipo II B de la molécula de GnRH, haciéndola menos susceptible a la degradación por las endopeptidasas y mejorando, su potencia. La combinación de esas dos sustituciones efectivas producirá un agonista de GnRH con una potencia quince veces la de la GnRH original (17). Sustituyendo otro D-aminoácido en posición 6 y utilizando NH-ET en posición 10 producirá agonistas con potencias de 15-200 veces la de la GnRH original. En general se observan mayores potencias en los agonis-

tas en que los residuos aminoácidos más hidrofóbos que son utilizados en la posición 6.

El carácter hidrófobo de los D-aminoácidos en posición 6 hace a los agonistas de GnRH relativamente más resistentes a la peptidasa y la filtración glomerular. Consecuentemente, los agonistas de GnRH tienen vidas medias largas, que varían desde 80 a 480 minutos.

La unión de los agonistas de GnRH a los receptores hipofisarios de GnRH-receptor (35) y al paso al interior de la célula de los complejos. La alta afinidad de los agonistas de GnRH por los receptores de GnRH conduce a una unión más prolongada y causa una pérdida de receptor más amplia (regulación inhibitoria).

Las largas vidas medias y mejores potencias de los agonistas de GnRH remedan la acción de una infusión continua de altas dosis de GnRH, causando una estimulación inicial de la liberación de LH y FSH, seguida de un estado prolongado de secreción de gonadotropinas disminuidas. La segunda fase de esas actividades bifásicas de los agonistas de GnRH, llevan, a un estado hipogonadal, con disminución de la producción de esteroides sexuales. Existe una considerable variabilidad entre las mujeres respecto a la duración del tratamiento con agonistas de GnRH necesario para considerar un estado hipogonadal.

#### ACETATO DE NAFARELIN.

Es un decapeptido 100 veces más potente que otros analogos de GnRH. Cuya formula molecular es C<sub>66</sub>H<sub>68</sub>N<sub>17</sub>O<sub>13</sub>.X C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Peso molecular de 1382.54.

La secuencia de aminoácidos es:

GnRH pyro His Trp Ser Tyr Gly Lue Arg Pro Gly-NH<sub>2</sub>

SYNA pyro His Trp Ser Tyr Gly Lue Arg Pro Gly-NH<sub>2</sub>

REL.

El nombre químico es: 5-oxo-L-propyl-L-histidyl-L-tryptophyl-L-seryl-L-tyrosyl-3-(2-naphthyl)-D-alanyl-L-Leucyl-L-arginyl-L-prolylglycinamide acetate.

El acetato de Nafarelin es un péptido metabolizado por una peptidasa, de tal forma que es rápidamente degradado produciendo metabolitos inactivos cuando se administra oralmente. De la misma forma tiene una rápida absorción a la circulación sistémica después de su administración intranasal, subcutánea e intravenosa (40). La concentración plasmática máxima se obtiene a los 30' después de la administración nasal (32).

#### METABOLISMO.

Las muestras de orina contienen varias cantidades de seis principales metabolitos: Naftilalanina, D-Nal-Leu-Arg-Pro-Gly-NH<sub>2</sub>, D-Nal-Leu-OH, Tyr-D-Nal-Leu-OH, Tyr-D-Nal-Leu-OH y 2-ácido naftilacético.

**Farmacocinetica:**

En el humano, la vida media de El Acetato de Nafarelin administrada en forma intravenosa fue de 3.9 horas, por la via intranasal el rango fue de 2 a 4 horas.

En estudios en humanos se demostró que el promedio de la vida media de Acetato de Nafarelin administrado intranasalmente, subcutáneamente e intravenosamente fueron similares. La farmacocinética para las formulaciones intravenosa, subcutánea e intranasal han demostrado ser lienes. (35).

## OBJETIVOS

- 1.- Determinar la eficacia terapéutica del Acetato de Nafarelin en mujeres con leiomiomas uterinos programadas para miomec-tomía quirúrgica.
- 2.- Evaluar si la respuesta terapéutica está influenciada por - la cantidad de grasa corporal.
- 3.- Evaluar si el uso de agonistas de GnRH usado preoperatoria- mente disminuye el sangrado transoperatorio.

## HIPOTESIS

- 1.- Los agonistas de GnRH son capaces de disminuir el tamaño de leiomiomas uterinos.
- 2.- La disminución de los leiomiomas con el tratamiento de GnRH es menor en mujeres con obesidad que en mujeres con peso normal.
- 3.- La disminución del tamaño de los leiomiomas con agonistas de GnRH disminuye el sangrado transoperatorio en mujeres sometidas a miomectomía quirúrgica.

## MATERIAL Y METODOS

Se estudian 28 mujeres menores de 40 años, con diagnóstico de miomatosis uterina y con deseos de preservar su capacidad reproductiva. Los criterios de inclusión fueron: Carta de consentimiento aceptada, biopsia de endometrio y citología cervical normal. Los criterios de exclusión fueron: Efectos secundarios de intolerancia al medicamento, deseo de abandonar el protocolo de seguimiento clínico y laboratorial incompleto, inicio de otros compuestos hormonales durante el desarrollo del proyecto.

El método de selección de pacientes fue mediante Historia Clínica completa, USG pélvico.

### Resultado:

Del total de pacientes se realizan dos grupos, Grupo I-casos -- (n=13) con un promedio de edad de  $31.76 \pm 3.70$  y un rango de 25 a 37 años. El grupo II-controles (n=15) con una edad promedio de  $29.6 \pm 3.6$  con un rango de 24 a 36 años.

Del grupo I el 100% eran casadas y tenían esterilidad primaria el 69.3 y secundaria el 30.7%, presentan trastornos menstruales del tipo de la hiperpolimenorrea el 30.7 y ninguna de las pacientes refirió dismenorrea.

Del grupo II el 80% eran casadas, 13.4 Unión libre y 6.6 solteras. El 80% referían Esterilidad Primaria el 60% y secundaria el 20%. Referían trastornos menstruales del tipo de la hiperpolimenorrea el 50%, y dismenorrea el 40%. (Tabla I)

En ambos grupos se realizó una hoja de captación de datos, se

solicitó Biometría Hemática, Hematócrito, Determinaciones de --  
Hormona Folículo Estimulante, Hormona Luteinizante y Estradiol-  
tomadas por punción venosa y analizados en forma ciega por labo-  
ratorio de Hematología y Endocrinología respectivamente. Se rea-  
lizó USG pélvico con un equipo Aloka Modelo SSA-620 con trans-  
ductor vaginal de 5 MHz evaluados por el mismo investigador en  
forma ciega para grupos control y de tratamiento, el volumen --  
uterino se evaluó utilizando la formula de Tumores elipsoides -  
(diámetro anteroposterior X diámetro longitudinal X diámetro --  
transverso X 3.1416 dividido entre 6).

En el grupo I-Casos se administró un análogo de la Hormona Libe-  
radora de Gonadotrópina denominado Acetato de Nafarelin. La pre-  
sentación es en spray nasal el cual contiene 2.0mg/ml. En una -  
solución de Sorbitol, Cloruro de Benzalconio, Acido Acético Gla-  
cial, Hidróxido de Sodio ó Acido Hidroclorídrico ajustado a un  
Ph de 5.0 y agua purificada.

Cada frasco contiene 10 ml. de Acetato de Nafarelin solución --  
nasal con una bomba para administración en forma de aerosol.  
Después de la primera rociada de spray cada aplicación libera -  
alrededor de aproximadamente 100 microlitros de gotas expulsa-  
das, conteniendo cerca de 200 mcg de Nafarelin. El contenido de  
una botella presenta alrededor de 60 liberaciones en forma de -  
spray. La vida media del medicamento es de un rango de 2 a 4  
hors., se inicia el medicamento entre el 1er. o 3er. día del . -  
ciclo menstrual con dos aplicaciones (disparos) diarios de Na-  
farelin, 200 mcg por aplicación, 400 mcg diarios por un período

de tres meses, a todas las pacientes se les indicó la manera de aplicar el medicamento, además de la entrega de un instructivo. Posteriormente se solicitarán determinaciones de Hb y Hto, además de FSH, LH, E2. Así como USG Pélvico a los 30, 60 y 90 días de aplicación del medicamento.

A todas las pacientes (n=13) se realizó miomectomía, por laparotomía con inscisión en pieltransversa suprapública, (Pfannestiel).

Se cuantificó el sangrado transquirúrgico, por medio de el peso de gasas antes y posterior al evento quirúrgico.

En el grupo II controles, con las determinaciones basales de Hb, Hto y determinaciones de FSH, LH, E2. Basales, se programó Laparotomía en todos los casos (n=15), y se realizó miomectomia El tipo de inscisión en piel quedó a criterio del cirujano.

El sangrado transquirúrgico se cuantificó del mismo método que en pacientes del grupo I.

#### ANALISIS ESTADISTICO.

Se utilizó estadística descriptiva para variables generales.

Las comparaciones entre ambos grupos se realizaron dependiendo del sesgo y la curtosis de cada muestra usando estadísticas no Paramétricas y paramétricas.

Se aplicó una prueba no paramétrica para evaluar diferencias en el caso de dos muestras relacionadas, con la prueba de señalados y pares igual de Wilcoxon como prueba de dos colas, a

a nivel de 0.05.

Se realizó una prueba para el caso de dos muestras independientes con medidas ordinales con la U de Mann-Whitney con un nivel de significancia de 0.05.

## RESULTADOS

Se incluyeron dos grupos de pacientes. Grupo I (Casos) (n=13) y Grupo II (Control) (n=15). La edad promedio del grupo I fué de  $31.76 \pm 3.70$  con un rango de 25-37 años. En el grupo II  $29.6 \pm 3.6$  con un rango de 24 a 36 años. Las características generales de los grupos se muestran en la tabla I. El índice de masa corporal (IMC) del grupo I fué de  $25.05 \pm 3.48$  con un rango de 18.82 a 30.78. Se consideraron que el 38.46% (n=5) cursaban con obesidad.

En el grupo II el IMC fue de  $21.99 \pm 3.28$  con un rango de 19.06 a 28,6. En este grupo 2 las pacientes tenían un IMC superior a 25. El peso promedio de ambos grupos fue  $57.80 \pm 9.13$  y de  $55.32 \pm 4.49$  para el grupo control ( $p > 0.05$ ).

Los valores de hemoglobina (Hb) para el grupo I basales fueron de  $13.16 \pm 2.39$  con un rango de 8.1 a 15,8. Cuatro pacientes con menos de 12,5 g/dl y dos pacientes con anemia severa de menos de 8.5 gr/dr. El valor preoperatorio de Hb fue de  $14.58 \pm 0.91$  con un rango de 12.6 a 15.8. Estos valores no fueron estadísticamente significativos, sin embargo solo una paciente tuvo valores normales bajos de 12.6 g/dl. En el grupo control el valor promedio de Hb fue  $13.14 \pm 1.79$  g/dl con un rango de 10 a 15.7. En este grupo de 26.66% tuvo valores menores a 12.5 g/dl.

La concentración de Hb se observa en la gráfica y tabla 2.

Los valores basales de Hormona Foliculo-estimulante (FSH) fueron de  $7.15 \pm 3.01$  mUI/ml con un rango de 2.2 a 12, y de  $7.08 \pm 10.0$  con un rango de 2.8 a 9.2 para el grupo I y II respectiva-

mente. Los valores preoperatorios del grupo de casos fueron  $4.86 \pm 1.76$  con un rango de 1.5 a 6.2. No se observaron diferencias estadísticas inter ó intragrupalas ( $p > 0.05$ ). Sólo tres pacientes con valores preoperatorios con el agonista tuvieron valores por abajo de las 3 mUI/ml. Gráfica 2, tabla 3.

Los valores de LH basales en el grupo I fueron de  $6.76 \pm 2.66$  mUI/ml. con un intervalo de 3.2 a 14. Para el grupo control el valor promedio fue de  $6.6 \pm 2.66$ , con un rango de 3.2 a 14. Los valores a los 90 días fueron de  $5.73 \pm 2.31$  con un rango de 3.2 a 12. Sólo una paciente observó niveles menores a 3mUL/ml. No se demostraron diferencias estadísticamente significativas ni intra ó intergrupales ( $p > 0.05$ ). Gráfica 2. Tabla 3.

Con respecto a Estradiol (E2) los valores basales para el grupo I fueron de  $31.76 \pm 26.74$  pg/ml. Para el grupo control  $40.66 \pm 24.81$  con un rango de 5.8 a 110. Se observó una tendencia a la disminución no estadísticamente significativa en el grupo de casos ( $p > 0.05$ ) a los 90 días con valores de  $21.15 \pm 18.42$  con un rango de 5-80 pg/ml. Menos del 40% de las pacientes tuvieron valores por debajo de los 10 pg/ml. La disminución promedio de LH fue de 18.61%. Gráfica 2, Tabla 3.

Y de 13.64% para FSH. El comportamiento de FSH y LH con respecto a porcentajes de disminución se muestra en la tabla 4. Se observó una inhibición de eje Hipotálamo Hipofisis en menos de la mitad de los pacientes (46.15%) (n=6) e Hipogonadismo en menos del 40% de la muestra. Sólo una cuarta parte del grupo se documentó por laboratorio hipogonadismo hipogonadotrópico, la mayoría desde el segundo mes de administración (84.61%). Además

todas las pacientes manifestaron sintomatología como climaterio (Tabla 4).

Los efectos secundarios del decapéptido se muestran en la tabla 5. Con respecto a las dimensiones uterinas para el grupo I los valores basales fueron de 436.74 con un error estándar de 78.56 con un mínimo de 104.72 y un máximo de 1036. Para el grupo control las dimensiones preoperatorias fueron de 417.36+28.396. Los valores a los 90 días en el grupo I fueron de 282.74 con un error estándar de 64.06. El promedio de reducción fue de 81%, con una media de 54.6% y un error estándar de 16.21 con respecto al volumen inicial con una  $p < 0.05$ . El mínimo fue de 5.09% y el máximo de 222.6%. Sólo un paciente redujo 5%. El 61.53% disminuyó entre 45-80% y el 30.76% más de 100%. Los valores se observan en la tabla 6.

El volumen inicial de los leiomiomas fue de 23.04 con un error estándar de 2.79 con un rango de 8.0 a 40. En el grupo II los valores fueron 22.66+7.87 con un rango de 6.7 a 35.6 ( $p > 0.05$ ). Al terminar el tratamiento el volumen disminuyó a 27.53% con una desviación estándar de 41.96. en dos pacientes se observó un incremento del tamaño de los miomas. en dos pacientes no se observaron miomas transoperatorios. el 69.23% de los pacientes -- observaron miomas transoperatorios. El 69.23% de los pacientes observaron un reducción en el volumen de los leiomiomas entre 9 y 61% (tabla 6). A pesar de esta tendencia no se observaron diferencias estadísticamente significativas ni inter o intragrupales ( $p > 0.05$ ).

No se observó una relación entre índice de masa corporal y disminución en el tamaño de los leiomiomas o volumen uterino. La incisión quirúrgica fue Pfannenstiel en el 100% y 64% de los grupos de casos y controles respectivamente.

Con respecto a sangrado transquirúrgico se observó que el grupo tratado con análogos fue en promedio de 280+-132.34 ml con un cuantificado fue de 422+-416.38. Con un rango de 150 a 1700 ml. A pesar de observar una tendencia a la disminución, no se documentó diferencias estadísticamente significativas.

La frecuencia de complicaciones postquirúrgicas fue nula. Se realizaron además análisis de regresión para un modelo lineal para correlacionar E2, FSH, LH con el porcentaje de reducción, obteniendo coeficientes de correlación y R cuadrada no significativas.

## DISCUSION

Se presentan los resultados de la utilización de un análogo de la hormona Liberadora de Gonadotropinas Hipofisarias (GnRH) para mujeres con leiomiomatosis uterina. El presente estudio fue comparativo, aleatorizado, ciego para las determinaciones hormonales y USG, con características basales similares de ambos grupos con respecto a edad, volumen uterino, niveles hormonales e índice de masa corporal. El uso de este decapeptido produjo una reducción del 81% en el volumen uterino evaluado por USG (con una fórmula para tumores elipsoides) y por clínica. Con un rango de efectividad muy variable como se observa en la tabla 6. Un caso (7.69%) se consideró falla terapéutica, ya que solo se evidenció una disminución de 5%. Este comportamiento ha sido observado previamente, con rangos de efectividad de 0 a 100% (28). El presente estudio considera además la efectividad de GnRH para disminuir el tamaño de los miomas observando una reducción de 27.89% con una desviación muy amplia de 42.04%, producto de la variabilidad en la respuesta terapéutica (tabla 7). Estos datos precisan la necesidad de definir si la disminución del tamaño uterino es a expensas de tejido uterino sano hecho propuesto con anterioridad (14,15) y de la necesidad de implementar mejores métodos de medición del tamaño de los miomas como la Resonancia Magnética Nuclear (2) ó estudios de Tomografía Axial Computada (31) que en términos de costos sería muy cues--

tionable. Desde el punto de vista clínico las ventajas de utilización del análogo son que permiten la corrección de los niveles de hemoglobina con terapia sustitutiva oral o la implementación de autotransfusión evitando los riesgos derivados de una transfusión sanguínea.

A pesar de la tendencia a disminuir el sangrado transoperatorio en el grupo con análogos, no se observaron diferencias significativas. Sin embargo, desde el punto de vista quirúrgico la disección es más fácil y rápida en los miomas tratados con GnRH, ya que el tejido se observa "suave y blando". Lo anterior tiene que ser contrastado con una tasa de "desaparición" o del plano de disección transquirúrgica que se observó en dos pacientes -- (15.38%), fenómeno reportado previamente (40). Otra ventaja es desde el punto de vista cosmético, ya que a pesar de la variabilidad de la respuesta terapéutica observada todas las pacientes del grupo de casos fueron intervenidas con una incisión de Pfannenstiel. El tipo de incisión en esta serie fue decidida por una exploración genital en el acto quirúrgico. En términos generales la disminución del volumen uterino (el caso con el diámetro longitudinal mayor fue de 20 cm (tabla 6) junto con la mejor movilización del útero permiten seleccionar abordajes cosmeticamente superiores. En este estudio las cirugías fueron realizadas por grupos quirúrgicos similares, sin embargo el estudio no fue ciego fenómeno que puede influir en el desarrollo del acto operatorio.

En la presente serie, en el grupo con análogos de la GnRH no se observó una presentación uniforme de hipogonadismo hipogonadotrópico. De hecho el análisis grupal de los datos no evidenció en todos los casos diferencias en los niveles basales de LH y -FSH con respecto a los 30, 60 y 90 días. La disminución de ambas hormonas fue menor al 20% y valores copatibles con Hipogonadotropismo se presentaron en menos de la mitad de las pacientes. Con respecto a Estradiol (E2), solo el 40% de la muestra observó niveles compatibles con Hipogonadismo en la evaluación preoperatoria. Sin embargo, desde el punto de vista clínico el 100% de las pacientes presentó amenorrea y sintomatología secundarias a hipoestrogenismo (Tabla 5). La usencia de sangrado menstrual se evidenció en la mayoría de las pacientes a partir del 2do. mes. Estos hallazgos en conjunto muestran que con la dosis utilizada, es posible producir una disminución en el tamaño uterino total, con sintomatología como "climaterio", pero con un comportamiento poco uniforme desde el punto de vista -- hormonal. Lo anterior, implica la necesidad de incrementar la dosis, realizar un análisis de adherencias terapéutica ó cuidadosos estudios de farmacocinética.

A pesar de los efectos benéficos (disminución del tamaño uterino, miomas, menor sangrado transoperatorio, transfusiones, -- insciones cosmeticamente superiores) mostrados por la administración de este compuesto de manera preoperatoria, hay que considerar que en esta serie un 15% de las pacientes mostró el fenómeno de "desaparición" de los leiomiomas previamente diagnós-

ticados por laparoscopia.

Desde el punto de vista teórico la posibilidad de disminuir el volumen uterino permitirá cambiar el abordaje quirúrgico de estos pacientes, por ejemplo realizando cirugía de invasión mínima. Estos abordajes alternativos deberán aún mostrar por medio de ensayos clínicos bien diseñados su superioridad con respecto a tratamientos quirúrgicos convencionales en términos de menor sangrado, formación de adherencias, tiempo quirúrgico, recuperación más rápida, menor estancia hospitalaria y ventajas cosméticas. Sin embargo, la experiencia acumulada al respecto adolece de diseños metodológicos sólidos como estudios comparativos doble ciego, aleatorizados y con un adecuado número de la muestra. Esto ocasiona que la calidad de las evidencias y la fuerza de las recomendaciones para asignar en la actualidad un papel a estos nuevos abordajes sea inadecuada.

Como conclusión, hasta nuestro conocimiento este es el primer reporte latinoamericano con respecto al uso de un análogo de la Hormona Liberadora de Gonadotropinas Hipofisarias de manera preoperatoria en casos de leiomiomatosis uterina. El estudio muestra que los agonistas fueron útiles para disminuir más de un 80% el volumen global del útero con una tasa de efectos secundarios baja, estos hallazgos permitieran explorar por medio de diseños sólidos nuevas alternativas quirúrgicas, que para mujeres con deseos reproductivos pueden significar mejores pronósticos en términos de adherencias y tasas de embarazo a término.

**TABLA No. 1**  
**CARACTERISTICAS DE LOS GRUPOS**

	<b>GRUPO I</b>	<b>GRUPO II</b>
<b>CARACTERISTICAS</b>	<b>%</b>	<b>%</b>
CASADAS	100	80
UNION LIBRE	0	13.4
SOLTERAS	0	6.6
TRASTORNOS MENSTRUALES	30.7	50
ESTERILIDAD	100	80
NULIGESTAS	69.3	20
DISMENORREA	0	40

**TABLA No. 2**  
**CONCENTRACION DE Hb**

	<b>GRUPO I</b>				<b>GRUPO II</b>
	<b>BASAL</b> gr/dl	<b>30 DIAS</b> gr/dl	<b>60 DIAS</b> gr/dl	<b>90 DIAS</b> gr/dl	<b>CONTROL</b> gr/dl
<b>PROMEDIO</b>	13.6	13.7	14.2	14.5	13.4
<b>RANGO</b>	8.1 - 15.8	11.4 - 17	12 - 15.6	12.6 - 15.8	10. - 15.7
<b>D. E.</b>	2.39	1.79	1.01	0.91	1.79

**TABLA No. 3**  
**VALORES HORMONALES GRUPO I**

	FSH (mUI/ml)	LH (mUI/ml)	E <sub>2</sub> (pg/ml)
BASAL	7.15 ± 3.01 (2.2-12)	6.76 ± 2.66 (3.2-14)	31.76 ± 2.68 (3.12-14)
30 DIAS	5.94 ± 1.99 (3-10)	8.26 ± 5.92 (3-22)	25.73 ± 19.22 (10-70)
60 DIAS	6.95 ± 2.7 (1.2-10)	7.06 ± 2.31 (3-10.5)	7.06 ± 2.31 (10-100)
90 DIAS	4.86 ± 1.76 (1.5-6.2)	5.73 ± 2.31 (3.2-12)	5.73 ± 2.31 (5-80)

**TABLA No.3'**  
**VALORES HORMONALES GRUPO II**

	FSH (mUI/ml)	LH (mUI/ml)	E <sub>2</sub> (pg/ml)
PROMEDIO	7.0	6.6	40.6
MEDIA	5.7	6.1	30.0
MODA	5.4	9.2	30.0
D. E.	10.0	3.3	24.8

## TABLA No. 4

% REDUCCION VALORES HORMONALES

GRUPO I

CASOS	F <sub>s</sub> H	LH	E <sub>2</sub>	HIPO	HIPO	HIPO
				GAMADOTROP.	ESTROGENISMO	HIPOGONADOT.
1	-76.92	-58.44	+300	SI	NO	NO
2	-5.88	+17.94	0	NO	NO	NO
3	-39.70	-39.70	-50	SI	SI	SI
4	-51.17	-278.57	-71.87	SI	SI	NO
5	+23.80	+84.61	+280.95	NO	NO	NO
6	+91.42	-67.14	-75	NO	SI	NO
7	-41.17	-8.82	-50	SI	SI	SI
8	-37.77	-30	-71.42	SI	SI	SI
9	-74.16	-14.28	+325	SI	NO	NO
10	-42.30	+68.75	-73.60	NO	SI	NO
11	-8.80	+57.89	-10	NO	NO	NO
12	-50	+7.60	-37.5	NO	NO	NO
13	+127.27	+18.18	-81.81	NO	NO	NO

**TABLA No. 5**  
**EFFECTOS SECUNDARIOS**  
**GRUPO I**

	BASAL %	30 DIAS %	60 DIAS %	90 DIAS %
SANGRADO	100	84.7	30.7	0
BOCHORNOS	0	30.7	100	100
CEFALEA	0	46.0	99.6	99.6
NAUSEAS	0	100	100	23.0
LIBIDO	0	46.2	100	100

**TABLA No. 6**  
**% REDUCCION VOLUMEN UTERINO**  
**GRUPO I**

VOLUMEN UTERINO Cm <sup>3</sup>			
BASAL	436.74	± 272.14	(104.72 ± 1036)
30 DIAS	408.21	± 251.04	(112 ± 1036)
60 DIAS	340.21	± 222.31	(55.4 ± 742)
90 DIAS	282.48	± 222.31	(55.0 ± 740)
% ↓	80.99	± 56.17	(5.09 ± 22.6)

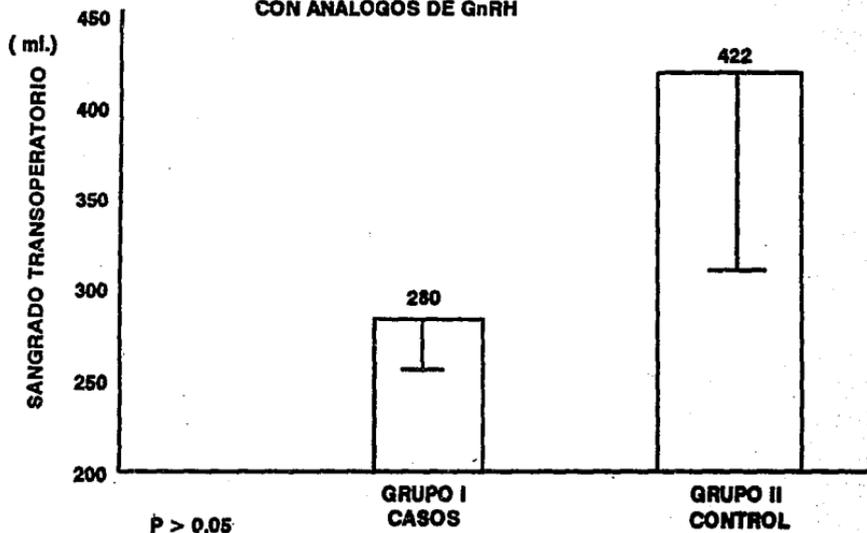
**TABLA No. 7**  
**% REDUCCION MIOMA**  
**GRUPO I**

CASOS	VOLUMEN (cm <sup>3</sup> ) INICIAL	FINAL	% REDUCCION
1	40	30.5	- 23.75
2	12	18	+ 50
3	14	0	- 100
4	28.9	26	- 9.09
5	18.8	26.2	+ 39.36
6	22.5	18.0	- 20
7	8.8	0	- 100
8	23.9	9.3	- 61.09
9	13.7	12.2	- 10.94
10	25.6	15.5	- 39.45
11	32	22	- 31.25
12	40	30	- 25
13	100	13.3	- 31.44

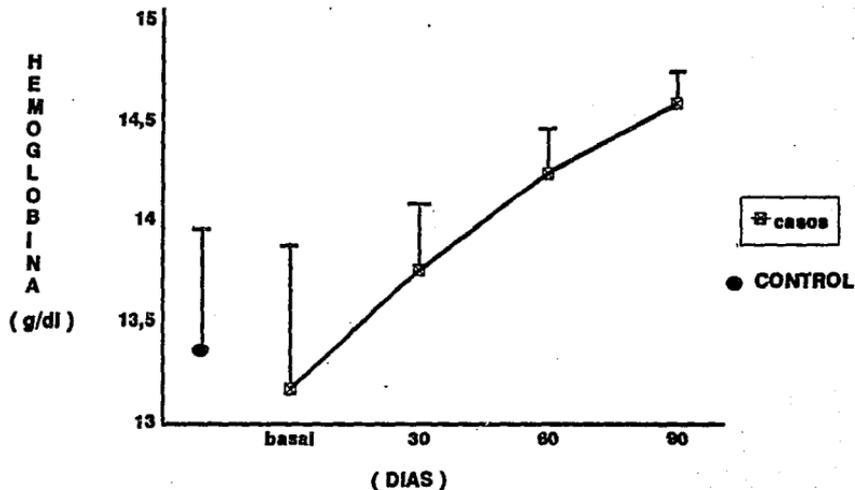
**TABLA No. 8**  
**VOLUMEN UTERINO Y DE MIOMA**  
**GRUPO II**

	VOLUMEN UTERINO (cm <sup>3</sup> )	VOLUMEN MIOMA (cm <sup>3</sup> )
PROMEDIO	417.365	22.66
MEDIANA	381	25.1
MODA	317.7	27.6
D. E.	3.31	7.87

**SANGRADO TRANSOPERATORIO EN MUJERES CON  
LEIOMIOMATOSIS UTERINA CON Y SIN TRATAMIENTO  
CON ANALOGOS DE GnRH**



**VALORES DE HEMOGLOBINA EN MUJERES CON LEIOMIOMATOSIS UTERINA CON ( N=13 ) Y SIN ( N=15 ). TRATAMIENTO CON NAFARELIN**



PROMEDIO  $\pm$  ERROR ESTANDAR

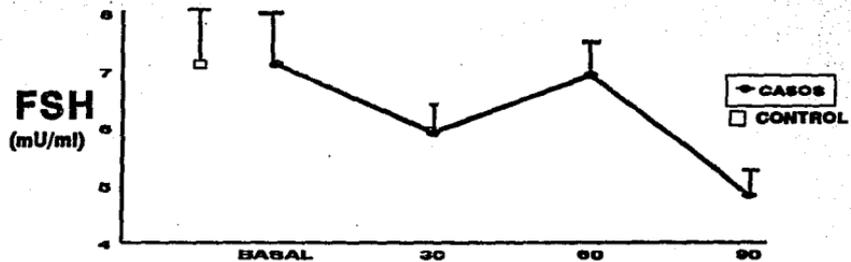
P > 0.05

U - MANN

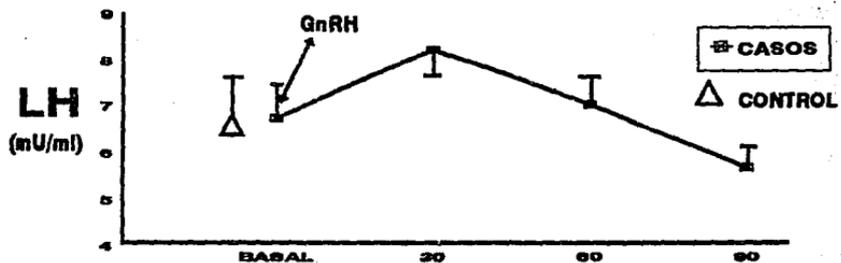
WHITNEY

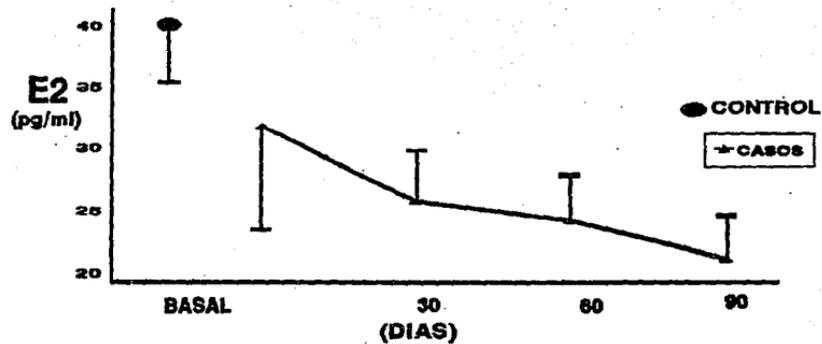
**TESIS SIN PAGINACION**

**COMPLETA LA INFORMACION**



VALORES DE LH, FSH Y E2 EN MUJERES CON  
Y SIN ACETATO DE NAFARELIN

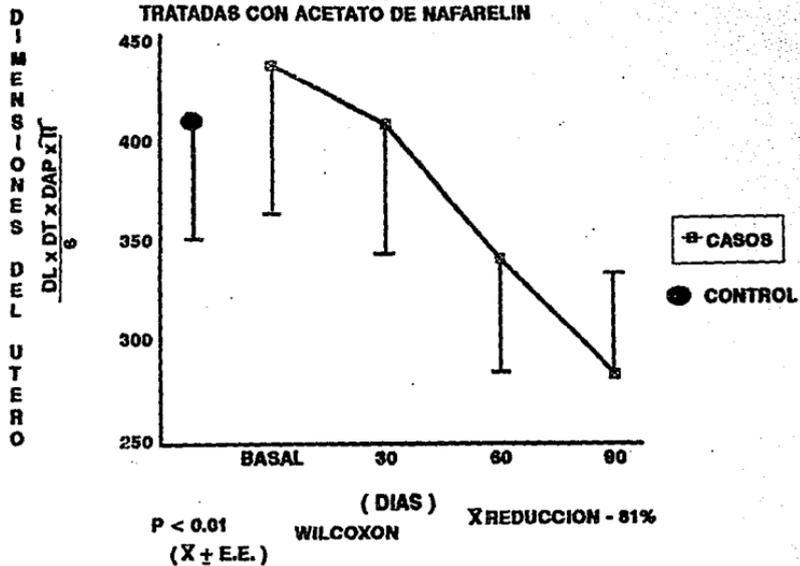




P > 0.05  
WILCOXON

PROMEDIO ± E.E.

COMPORTAMIENTO DEL VOLUMEN UTERINO EN MUJERES  
TRATADAS CON ACETATO DE NAFARELIN



## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Aharoni A., Reiter A., Golan D., Faltiely Y., Shart M: Patterns of growth of uterine leiomyomas during pregnancy. A prospective longitudinal estudy. Br J Obstet Gynecol 1988; 95: 510-513.
- 2.- Andreyko J L., Blumenfeld A., Marshall L A., Monroe S.E., Hricak H., Jaffe R B: Use of an agonistic analog of gonadotropin-releasing hormone (Nafarelin) to treat leiomyomas: - assessment by magnetic resonance imagin. Am J Obstet Gynecol 1988; 158: 903-910.
- 3.- Anjum A D., Payne L N: Concentration of steroid sex hormon in the plasma of hens in relation to eviduc tumours. Br --- Poultr Sci 1988; 29: 729-714.
- 4.- Anjum A.D., Payne L N: Spontaneous ocurrende and experimental induction of leiomyomas of the ventral ligament of the oviduct of the hen. Res Vet Sci 1988; 45: 341-348.
- 5.- Buchi K A., Keller P J: Cytoplasmic progestin receptors in myomal and myometrial tissues: Concentrations and hormonal dependency. Acta Obstet Gynecol Scand 1983; 62: 487-492.

- 6.- Bustos L H., LOpez G R., Sanchez V., Contreras J., Ayala R  
A: Tratamiento médico de la leiomiomatosis uterina con un  
agonista de gonadotropinas hipofisarias. Ginec Obstet Mex -  
1990; 58: 260-264.
- 7.- Buttram V C., Reiter C: Uterine leiomyomatasa: Etiology, --  
simptomatology, and managment. Fertil Steril 1981; 36: 433  
-445.
- 8.- Coddington C, Collings 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.
- 9.- Cotran R S., Kumar V., Robbins S L: Robbins: Patología Es-  
tructural y Funcional. 5ta. ed. Madrid: Interamericana 1990  
Vol. 2: 1209-1210.
- 10.- Daddato F., Repinto A., Andreoli: Pre-surgical treatment  
of uterine myomas with LH-RH agonist. Clin-Exp-Obstet-Gy--  
necol 1992; 19: 45-50.

- 11.- Donnez J., Schrurs B., Gillerot S., Sandow J., Clerckx F:  
Treatment of uterine fibroids with implants of gonadotro-  
pin releasin hormone agonist: assessment by hysterography  
Fertil Steril 1989; 51: 947-950.
- 12.- Dubuisson J B., Lecuru F., Foulot H F., Mndelbrotn L., --  
Aubriot Fx., Mouly M., Myomectomy by laparoscopy: A preli-  
minary report of 43 cases. Fertil Steril 1991; 56: 827-830
- 13.- Eckstein N., Foldes J., Feinstein Y: Calcium homeostasis,--  
bone metabolism and safety aspects during lon-term treat-  
ment with a GnRH agonist. Maturitas 1992; 15: 25-32.
- 14.-Farber M., Conrad S., Heinrichs W L., Herrmann W L: Estra--  
diol binding by fibroid tumors and normal myometrium. Obs-  
tet Gynecol 1972; 40: 479-486.
- 15.- Friedman A J: Treatment of leiomyomata uteri with short --  
term leuprolide followed by leuprolide plus estrogen-pro-  
gestin hormone replacement therapy for 2 years: a pilot -  
study. Fertil Steril 1989; 51: 526-528.
- 16.- Friedman A J., Barbiert R L., Benacerraf B R., Schiff I:  
Treatmen of leiomyomata with intranasal or subcutaneous --  
leuprolide, a gonadotropin-releasin hormone agonist. Fer-  
til Steril 1987; 48: 560-564.

- 17.- Friedman A J., Barbiert R L., Doubilet P M., Fine C., ---  
Schiff I: Randomized, double-blind trial of gonadotropin -  
releasing-hormone agonist (leuprolide) with or without me-  
droxypregesterone acetate in the treatment of leiomyomata  
uteri. Ferti Steril 1988; 49: 404-409.
- 18.- Friedman A J., Dali M., Norcross M. J., Fine C., Rein MS.:  
Recurrence of myomas after myomectomy in women pretreated  
with leuprolide acetate depot or placebo. Fertil Steril -  
1992; 58: 205-208.
- 19.- Friedman A J., Rein M S., Harrison-Atlas D., Garfield J M.  
Doubilet P M: A randomized, placebo-controlled, double-bli  
nd study evaluating leuprolide acetate depot treatment be-  
fore myomectomy. Fertil Steril 1989; 52: 728-733.
- 20.-Friedman A J., Rein M S., Pandian M R., Barbieri R L: -----  
Fasting serum growth hormone and insulinlike growth factor  
- I and II concentrations in women with leiomyomatasa uteri  
treated with leuprolide acetate or placebo. Fertil Steril Ste--  
ril 1990; 53: 250-253.
- 21.- Golan A., Bukowsky I., Pansky M., Schneider S., Weinraub -  
X., Caspi E: Recurrence of myomas aftermyomectomy in women  
pretreated with leuprolide acetate depot or placebo. Human  
Reprod 1993; 8: 450-452.

- 22.- Goustein A S., Leof E B., Shiplay G D., Moses H L: Growth factors and cancer. Cancer Res 1986; 46: 1015-1029.
- 23.- Hattlingly R F., Thompson J D: Te Linde: Ginecología Oper--  
ratoria 6ta. ed. Buenos Aires: El ateneo, 1987; 127.
- 24.- Hofmann G E., Rao Ch V., Barrows G S., Schultz G S., Sanfi  
lipoo J S: Binding sites for epidermal growth factor in --  
human uterine tissues and leiomyomas. J Clin Endocrinol --  
Metab 1984; 58: 880-884.
- 25.- Jones III H V., Wentz A C., Burnett L S: Tratado de Gine--  
cología de Novak 13 ava. ed. México, D.F.: Interamericana,  
1991: 391-401.
- 26.- Lumsden M A., West C P., Bromley J., Rungay L., Baird D T:  
The binding of epidermal growth factor to the human uterus  
nad leiomyomata in women rendered hypo-estrogenic by con -  
tinuous administration of an LHRH-agonist. Br J Obstet By-  
necol 1988; 95: 1229-1304.
- 27.- Lumsden M A., West C P., Hawkins R A., Bramley T A., Rum--  
gay L B., Baird D T: The binding of steroide to myometrium  
and leiomyomata (fibroids) in women treated with the gona-  
dotrophin-releasing hormone agonist Zolade (ICI II8630).--  
J Endocrinol 1989; 121: 389-396.

- 28.- Maheux R., Lemay-Turent L., Lemay A: Daily follicle stimulating hormone, ufeinizing hormone, estradiol, and ----- progesterone in ten women harboring uterine leiomyomas. -- Fertil Steril 1986; 46: 205-208.
- 29.- Maheux R., Guilloteau C., Lemay A., Fazekas A: Luteinizing hormone-releasing hormone agonist and uterine liomyoma: a pilot study. Am J Obstet Gynecol 1985; 152: 1034-1038.
- 30.- Marolli G., Codegoni A M., Bizzi A: Estrogen and progesterone receptors in leiomyomas and normal uterine tissues -- during reproductive life. Acta Eur Fertil 1989; 20: 19-22.
- 31.- Matta W H M., Shaw R W., Nye M: Long term follow-up of -- patients with uterine fibroids after treatment with the -- LHRH agonist buserelin. Br J Obstet Gynecol 1989; 96: 200-206.
- 32.- Matta W H M., Stabile I., Shaw R W., Campbell S. Doppler - assessment of uterine blood flow changes in patients with fibroids receving the gonadotropin-releasin hormone agonist Buserelin. Fertil Steril 1988; 49: 1083-1085.
- 33.- Mc Carthy S: MR IMaging of the uterus. Radiology 1989, -- 171: 321-233.

- 34.- 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.
- 35.- Perl V., Marquez J., Schally A V., Comaru Schally A M.,  
Leal G., Zacharias S., Gomez-Lira C: Treatment of leiomyo-  
ma uteri With D-Trp 6 luteinizing hormone releasin hormone  
*Fertil Steril* 1987; 48: 383-389.
- 36.- Ramos A M., Arredondo C M., Martínez V A., Rodriguez G R:-  
Leiomiomatosis uterina: Informe de 77 casos. *Ginecol Obs--  
tet Mex* 1990; 58: 138-141.
- 37.- Rein M S., Barbieri R C., Welch W., Gleason R E., Caulfie-  
ld J P., Friedman A J: The concentrations of collagen-as-  
sociated aminoácids are higher in GnRH agonist-treated u-  
terine myomas. *obstet Gynecol* 1993; 82: 901-905.
- 38.- Roos R K., Pike M C., Vessey M P., Bull D., Yeates D., Ca-  
sagrande J T: Risk factors for uterine fibroids: reduced -  
risk associated with oral contraceptives. *Br Med J* 1986;  
293: 359-362.

- 39.- Schlaf W D., Zerhouni E A., Huth J A., Chen J.M Damewood-  
M D., Rock J A: A placebo-controlled trial of a depot go-  
nadotropin releasin hormone analogue (leuprolide) in the-  
treatment of uterine leiomyomata. Obstet Gynecol 1989; 74:  
856-862.
- 40.- Schally A V., Kastin A J. Stimulation and inhibition of --  
fertility through hypothalamic agent. Drug Ther Buñll ---  
1971; 1: 29-32.
- 41.- Sharw R: New approaches to the management of fibroids. ---  
Curr-Opin-Obstet-Gynecol 1991; 3: 859-864..
- 42.- Tamaya T., Fujimoto J., Okada H: Comparision of cellular -  
levels of steroid receptore in uterine leiomyomata and my-  
omatium. Acta Obstet Gynecol Scand 1985; 64: 307-309.
- 43.- Twnsed D., Sparkes R., Badula M., Mc Clelland G: unice---  
llular histogenesis of uterine leiomyomas as determiend by-  
electrophoresis of glucose-6-phosphate dehydrogenase. Am J  
Obstet Gynecol 1970; 38: 1168-1173.
- 44.- Tulandi T., Murray C., Guralninch M: Andhesion, formation  
and reproductive outcome after myomectomy and second-look  
laparoscopy. Obstet Gynecol 1993; 82: 213-215.

- 45.- West C L., Lumsden M D., Lawson S., Williamson J., Baird D  
Shrinkage of uterine fibroids durin therapy with Goserelin  
(Zoladex); a luteinizing hormone agonist administered as a  
monthly subcutaneous depot. Fertil Steril 1987; 48: 45-51.
- 46.- Wilson E A., Yang F., Rees E D: Estradiol and progesterone  
binding in uterine leiomyomatasa and in normal uterine ti-  
ssues. Obstet Gynecol 1980; 55: 20-24.

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