

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**

**MIOMA UTERINO: APROXIMACIÓN A  
UN TRATAMIENTO MÉDICO EFICAZ  
CON ANÁLOGOS AGONISTAS DE LA  
HORMONA LIBERADORA DE  
GONADOTROFINAS HIPOFISARIAS**

**TESIS DOCTORAL**

**Autor: Gonzalo Folgueira Valle**  
**Director: Prof. J. M. Bajo Arenas**

**MADRID 1995**

## INFORME DEL DIRECTOR DE LA TESIS

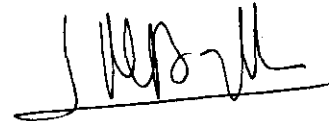
D. J.M. BAJO ARENAS (PROF. TITULAR DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID Y JEFE DE SERVICIO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGIA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GETAFE.

CERTIFICA:

Que el trabajo titulado "MIOMA UTERINO: APROXIMACION A UN TRATAMIENTO MEDICO EFICAZ CON ANALOGOS AGONISTAS DE LA HORMONA LIBERADORA DE GONADOTROFINAS HIPOFISARIAS", ha sido realizado en éste Servicio por D. Gonzalo Folgueira Valle, bajo mi dirección, y reúne las condiciones necesarias para optar al grado de Doctor.

V.º B.º  
EL TUTOR (2)

El Director de la Tesis



Fdo.: \_\_\_\_\_  
(fecha y firma)

Fdo.: 12 Junio - 1995  
(fecha y firma)

D.N.I.:

D.N.I.: 31.576.206.N

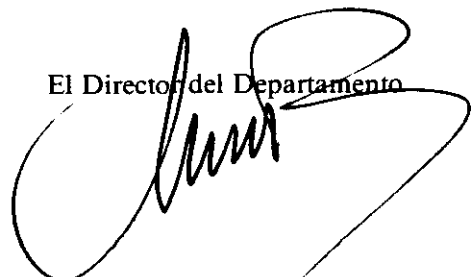
## INFORME DEL CONSEJO DE DEPARTAMENTO

REUNIDA LA COMISION PERMANENTE DEL CONSEJO DE DEPARTAMENTO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGIA, ACUERDA INFORMAR FAVORABLEMENTE LA PRESENTACION DEL TRABAJO TITULADO "MIOMA UTERINO: APROXIMACION A UN TRATAMIENTO MEDICO EFICAZ CON ANALOGOS AGONISTAS DE LA HORMONA LIBERADORA DE GONADOTROFINAS HIPOFISARIAS", PARA TESIS DOCTORAL QUE PRESENTA D.GONZALO FOLGUEIRA VALLE.

Fecha reunión  
Consejo Departamento

19/6/95

El Director del Departamento



Fdo.: Fdo. Prof. Manuel Escudero  
(fecha y firma)

*A Eva, mi mujer*

*A mis hijos. Alicia, Cristina y Gonzalo*

## AGRADECIMIENTOS

*Al Profesor Bajo Arenas. Su perseverancia en el estímulo y petinaz empuje hizo posible esta tesis.*

*A Miguel Angel Huertas y a Cesar Uguet de Kesarire, por su infinita paciencia y colaboración. Ellos han sido martirizados a diario con las ecografías. Gracias por permitirme romper vuestra agenda de trabajo diario y aguantar mis exigencias.*

*A Javier Haya Palazuelo. Él atendió mis constantes consultas y llamadas de auxilio, para poder arrancarle al PCJ lo que se negaba a darme. Gracias por ayudarme a mantener una línea de cordialidad en mis "diálogos" con el ordenador.*

*A Jose Aguirre, que dió forma a la base de datos para organizar mi fichero. Alguna vez tubimos que "engañar" al amigo PCJ para que no se atascara con los 82 x 11 parámetros.*

*A Tirso Perez Medina. Siempre estaba allí, dispuesto a echar una mano.*

*A Rafa Rodriguez Zarauz, culpable del tratamiento estadístico.*

*Y a todos vosotros, la gente del Servicio, porque todos estabais allí....conmigo.*

## ÍNDICE

	Página
<b>ABREVIATURAS</b>	<b>3</b>
<b>I- INTRODUCCIÓN</b>	<b>6</b>
<b>1.1- EPIDEMIOLOGÍA</b>	<b>6</b>
<b>1.2- ETIOPATOGENIA</b>	<b>8</b>
<b>1.3- CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO.</b>	<b>12</b>
<b>1.4- TRATAMIENTO MÉDICO DEL MIOMA.</b>	<b>14</b>
<b>II- OBJETIVOS</b>	<b>45</b>
<b>III- MATERIAL Y MÉTODO</b>	<b>48</b>
<b>3.1- MÉTODO</b>	<b>48</b>
<i>3.1.1- Selección de pacientes.</i>	<i>48</i>
<i>3.1.2- Criterios de inclusión.</i>	<i>48</i>
<i>3.1.3- Criterios de exclusión.</i>	<i>48</i>
<b>3.2- DESARROLLO DEL ESTUDIO Y EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA.</b>	<b>49</b>
<b>3.3- CARACTERÍSTICAS DE LAS PACIENTES.</b>	<b>63</b>
<i>3.3.1- Edad. Menarquia. Paridad.</i>	<i>64</i>
<i>3.3.2- Motivo/s de consulta.</i>	<i>66</i>
<i>3.3.3- Manifestaciones clínicas del mioma.</i>	<i>67</i>
<i>3.3.4- Parámetros analíticos previos.</i>	<i>69</i>
<i>3.3.5- Características de los miomas.</i>	<i>71</i>
<i>3.3.6- Datos previos del estudio doppler. Grupo A.</i>	<i>75</i>
<i>3.3.7- Tiempo de tratamiento.</i>	<i>77</i>
<b>3.4- INSTRUMENTACIÓN.</b>	<b>78</b>
<b>3.5- MANEJO ESTADÍSTICO.</b>	<b>80</b>
<b>IV- RESULTADOS.</b>	<b>85</b>
<b>4.1- EVOLUCIÓN DE LA SINTOMATOLOGÍA.</b>	<b>85</b>
<b>4.2- EVOLUCIÓN DE LOS PARÁMETROS BIOQUÍMICOS Y HEMATOLÓGICOS.</b>	<b>88</b>
<b>4.3- EVOLUCIÓN DE LOS PARÁMETROS HORMONALES.</b>	<b>96</b>

	<b>Página</b>
<b>4.4- MODIFICACIONES DEL ÚTERO Y MIOMAS.</b>	97
<b>4.5- RESULTADOS EN RELACIÓN CON EL ESTUDIO DOPPLER.</b>	110
<b>4.6- DESTINO FINAL DE LAS PACIENTES.</b>	112
<b>4.7- EFECTOS SECUNDARIOS.</b>	119
<b>4.8- VALORACIÓN DE LOS PARÁMETROS QUIRÚRGICOS.</b>	120
<b>V- COMENTARIOS.</b>	<b>124</b>
<b>5.1- COMENTARIOS DE LAS VARIABLES EN FUNCIÓN DEL TRATAMIENTO.</b>	124
<b>5.2- COMENTARIOS EN FUNCIÓN DEL DESTINO FINAL DE LAS PACIENTES.</b>	134
<b>VI- CONCLUSIONES</b>	<b>141</b>
<b>VII- BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>145</b>

## ABREVIATURAS

COs	Contraceptivos orales
DHEA-s	Sulfato de dehidroepiandrosterona
DS	Desviación estándar
E1	Estrona
E2	17- $\beta$ -estradiol
EGF	Factor de crecimiento epidérmico
ES	Estadísticamente significativo
FSH	Hormona foliculoestimulante
GnRH	Hormona liberadora de gonadotropinas hipofisarias
GnRH-a	Análogos agonistas de la GnRH
Hb	Hemoglobina
Hcto	Hemtocrito
HDL	Lipoproteínas de alta densidad
hG	Hormona de crecimiento.
Icd	Índice de conductancia diferencial
IGF-I	Factor de crecimiento insulínico tipo I
IGF-II	Factor de crecimiento insulínico tipo II
IR	Índice de resistencia
IP	Índice de pulsatilidad
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
LH	Hormona luteoestimulante
LRF	Factor liberador de luteotropinas
NS	No significativo (estadísticamente)
OVF	Onda de velocidad de flujo
PRL	Prolactina

RIA	Radioinmunoanálisis
SHBG	Proteína transportadora de esteroides sexuales
T	Testosterona
Tt	Testosterona total
Tl	Testosterona libre
T3	Triyodotironina
T4	Tetayodotironina (tiroxina)
T4l	Tiroxina libre
THS	Tratamiento hormonal substitutivo
TSH	Hormona tiroideoestimulante
VLDL	Lipoproteínas de muy baja densidad

## **I - INTRODUCCIÓN**

## **1.- INTRODUCCIÓN**

El mioma uterino es el tumor pélvico benigno más frecuente en la mujer. Se asocia con cierto número de problemas que, sin ser graves por si mismos, considerados aisladamente, constituyen un cuadro clínico que puede ser de importancia, como p.ej.: dolor pélvico, compresión, meno-metrorragias, infertilidad o esterilidad, complicaciones en embarazo y parto, etc.

Este cuadro, por naturaleza benigno, se torna en un problema que adquiere importancia, tanto desde el punto de vista médico como económico y social. Quizás ha llegado el momento de revisar las actitudes pasadas, así como de modificar y clarificar las posibilidades terapéuticas para el momento actual y el futuro inmediato.

### **1.1- EPIDEMIOLOGÍA**

Es el tumor más frecuente en la mujer, afectando, en general, al 25% de las mujeres en edad reproductiva (20% en más de 30 años<sup>1</sup>, y el 33% en las mayores de 33 años<sup>2</sup>.

Entre el 20 y el 50% van a presentar sintomatología relacionada con la localización, tamaño o excesivo sangrado (hiper-polimenorrea, meno-metrorragia)<sup>3</sup>.

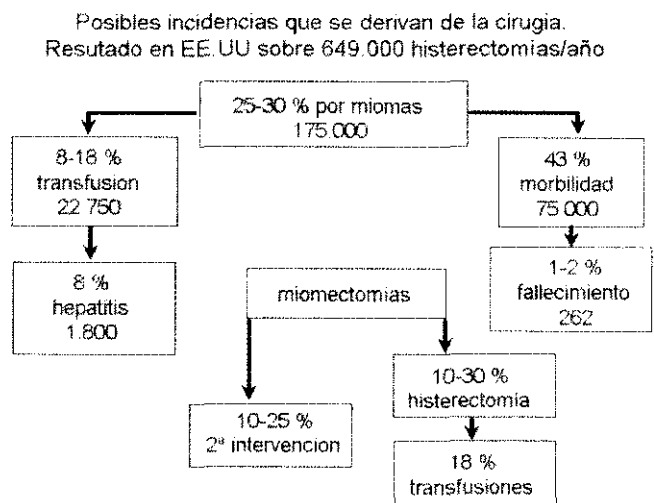
La histerectomía es la intervención más probable para cualquier mujer del mundo desarrollado. Las tasas de intervención son tan elevadas, que podrían ser

consideradas como una epidemia, siendo el mioma, con mucha diferencia, la indicación más frecuente de histerectomía, alcanzando el 30% de todas ellas según datos de National Center for Health Statistics de 1987<sup>4</sup> y el 60% de las laparotomías realizadas por dolor pélvico (Butram y col.)<sup>5</sup>

En la figura adjunta, representamos algunas cifras de intervenciones, y la cascada de incidencias que de ella se derivan<sup>4,6,7,8,9,10</sup>, entendiendo por morbilidad todas las complicaciones, de leves

a graves, como pueden ser: fiebre, hemorragia, infección pélvica, sepsis, accidentes sobre uréter o vejiga, etc.

Además, otra serie de complicaciones tardías imputables a la histerectomía, tendrán que ser valoradas, tales son:



- ♦ **Depresión post-histerectomía**, que puede presentarse en los 3-5 años posteriores (Richards, 1973)<sup>11</sup>
- ♦ **Síndrome de ovario restante**, Christ y col.<sup>12</sup> describen una incidencia del 1-4%.
- ♦ **Riesgo accidente cardiovascular agudo**. Centerwall y col.<sup>13</sup> encuentran aumentado este riesgo en las premenopáusicas histerectomizadas.
- ♦ **Secuelas psicológicas y emocionales**, que se traducen en: disfunción sexual, pérdida de la propia estima, percepción de la feminidad alterada etc.

**Las consecuencias del mioma parecen ser, evidentemente, excesivas teniendo en cuenta que es un tumor benigno, (sólo el 0.1 al 0.5% va a sufrir una degeneración leiomiomatosa, ocurriendo esto en una edad tardía, postmenopáusica, en torno al sexto decenio de la vida. Aún más, no existe ningún estudio longitudinal que demuestre una mayor probabilidad de degeneración de un mioma que la aparición *de novo* de un leiomiosarcoma, en útero)<sup>5,14</sup>.**

## **1.2.- ETIOPATOGENIA**

El mioma se presenta únicamente durante la vida reproductiva. No existe en la pubertad, y regresa con la menopausia, agravándose en situaciones de hiperestronismo, lo que sugirió, desde hace mucho tiempo, su carácter estrógeno-dependiente.

Cierta tendencia **hereditaria, familiar y racial**, parece estar muy clara en la incidencia del mioma (hasta 9 veces más frecuente en raza negra) (estudios del National Center for Health Statistics)<sup>4</sup>. Esta triada, hace pensar en una etiología genética, sin embargo, hasta el momento actual, este gen o genes determinantes no han podido ser descritos.

La evidencia clínica y experimental de que los estrógenos hacen crecer los miomas, implica directamente a los esteroides ováricos en su etiopatogenia. Todas las situaciones de hiperestronismo (absoluto o relativo), son factores de riesgo y aumentan la incidencia de miomas: nuliparidad, esterilidad, obesidad (por conversión periférica de andrógenos a estrógenos), según estudios de Vollenhoven y col<sup>15</sup> y otros autores.

En otras situaciones, el riesgo está disminuido, como son:

- ♦ **Grandes multíparas.** Aunque el embarazo es una situación hiperestrogénica, esto ocurre sólo en el primer tercio. A partir de ahí, el estrógeno predominante es la estrona, y además, muy neutralizada por la progesterona, mientras que la lactancia supone una interrupción estrogénica. Se cifra la disminución de riesgo en un punto por embarazo .<sup>15</sup>
- ♦ **Tabaco.** Estudios de Goldman y col.<sup>16</sup> y de Jensen y col.<sup>17</sup>, demuestran un aumento del metabolismo hepático para los estrógenos en fumadoras, que llega a reducir hasta un 50% la tasa de estrógenos circulantes.
- ♦ **Contraceptivos orales.** Aunque los COs mantienen una situación estrogénica, la influencia importante en el desarrollo de los miomas, es la persistencia de picos estrogénicos, y no la cifra total de estrógeno circulante. según Ross y col.<sup>18</sup>

Existen estudios como los de Maheux y col.<sup>19</sup> que demuestran como los niveles circulantes, tanto de estradiol como de progesterona, no son necesariamente más elevados en mujeres con mioma que en mujeres con útero normal.

La razón parece estar en una especial sensibilidad a la acción estrogénica de las células uterinas que van a desarrollar un mioma. El número de receptores estrogénicos de la célula miomatosa está aumentado, en relación al resto del tejido normal, como ya demostró Wilson y col. en 1980<sup>20</sup>, y con una significativa disminución después de la supresión estrogénica con los análogos agonistas de la GnRH-a (**GnRH-a**) (Pollow y col.)<sup>21</sup>. Otros autores no encuentran diferencias, tanto en el núcleo como en el citoplasma de las células miomatosas, en relación con el

miometrio normal<sup>22,23,24</sup>. Igualmente, se ha encontrado aumento muy significativo de receptores de progesterona, tanto en fase folicular como en fase lútea, en relación con el resto del miometrio<sup>20,24</sup>, y una significativa disminución tras un tratamiento con GnRH-a por un tiempo superior a las 10 semanas<sup>21,24</sup>. Otros autores, encuentran incremento de receptores de progesterona, tanto en mioma como en el resto del miometrio (más alta en mioma), comparado con úteros normales<sup>20,25</sup>, e igualmente, una disminución tras tratamiento con GnRH-a<sup>25</sup>.

Otra acción esgrimida sería una menor actividad enzimática en el metabolismo de 17-β-estradiol (disminución de la 17-β-hidróxisteroide deshidrogenasa), con disminución de la transformación a estrona dentro del tejido tumoral<sup>26,27</sup>. El ratio  $E_2/E_1$  está aumentado en favor de  $E_2$ , produciéndose una mayor concentración relativa de estradiol, y un mayor tiempo de exposición al mismo en el tejido tumoral, lo que explicaría la menor importancia de la tasa de estradiol circulante, en relación con la acción estrogénica local<sup>21</sup>. Otra observación hecha por Pollow y col.<sup>28</sup> y Farre-Brown y col.<sup>29</sup>, acredita esta hipótesis, y es la relativa frecuencia de hiperplasia endometrial en el endometrio adyacente al mioma, en contraste con un endometrio normal o incluso hipotrófico/atrófico en el resto de la cavidad.

Estos hechos nos llevan a considerar que ciertas condiciones locales serán necesarias para que el mioma se desarrolle. Estos condicionantes, podrían estar en relación con factores de crecimiento que potencien la acción mitogénica específica de los estrógenos. Dichos factores de crecimiento podrían ser:

- ♦ **Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF)**. Se ha encontrado una elevada expresión del gen de EGF en tejido miomatoso, al igual que en miometrio (cuello

y fondo) y endometrio. Sin embargo la concentración en mioma era significativamente más elevada que en el resto del útero (Deigdish y col.)<sup>30</sup>. Otros autores como Lumsden y col.<sup>31</sup> y Hoffmann y col.<sup>32</sup> encuentran una menor proporción de receptores de EGF en mioma que en miometrio normal. La administración aguda de 17-beta -estradiol produce un aumento de EGF y de la expresión del receptor de EGF, tanto en útero como en los tumores de mama, como han demostrado Tommola y col. en 1989 <sup>33</sup>, y , anteriormente, en 1987, Dickson y col.<sup>34</sup>. Sin embargo, la presencia crónicamente aumentada de



Deducido de Tommola et al. y Dickson et al. Mukku et al.

receptores de E<sub>2</sub>, parece inducir la disminución de los receptores de EGF en los miomas<sup>32</sup>, como ocurre en el cáncer de mama, que es inversamente proporcional a los receptores de E<sub>2</sub> (Mukku y col.)<sup>35</sup>. Según estos trabajos, se podría deducir que no sería necesaria una cifra constantemente elevada de E<sub>2</sub>, para inducir el crecimiento de los miomas, sino que las variaciones en forma de picos de E<sub>2</sub>, inducirían una mayor concentración de receptores de EGF, que, junto con la concentración elevada de E<sub>2</sub> y de sus receptores, inducirían el crecimiento del mioma. Al ser tratados con GnRH-a, el EGF se reduce significativamente en el mioma ( en relación con las cifras de E<sub>2</sub>), y no se modifica en miometrio y endometrio<sup>30</sup>.

- ♦ **Factores de Crecimiento Tipo Insulínicos ( IGF-I, IGF-II).** Tanto miometrio como endometrio, tienen capacidad de fijación de receptores de IGF-I, así como las células miomatosas, en cuya membrana se encuentra un aumento de la

expresión local del gen de IGF-I<sup>32</sup>. Varios estudios parecen indicar claramente que el IGF-I está regulado en el miometrio por los estrógenos<sup>33,36</sup>. Se ha visto como, en el interior del mioma, los receptores

para IGF-I se encuentran significativamente más elevados que en el miometrio normal<sup>32</sup>.

Parecen existir evidencias suficientes sobre la influencia que IGF-I tienen en el crecimiento de los miomas. La disminución en el tamaño del mioma, producida por la administración crónica

de GnRH-a, se asocia con una importante

disminución de IGF-I, como se deduce de los trabajos de Murphy y col.<sup>37</sup>. Una nueva cadena de efectos sería posible: IGF-I, regulable por hG (la hormona de crecimiento estimula la síntesis y secreción de IGF-I en hígado, pero también en otros múltiples tejidos), que, a su vez, estaría influida por la concentración de las hormonas esteroideas gonadales (estrógenos, testosterona)<sup>38,39,40,41</sup>. La supresión de esteroides ováricos por GnRH-a, implicaría la disminución observada en los IGF-I. Parece, pues, que existe una imbricación de factores **Genético-Endocrino-Paracrino/Autocrino**, en la patogénesis del mioma, todavía no aclarados en sus mecanismos.

REGULACION DEL ESTÍMULO SOBRE LA CELULA MIOMATOSA (E2 y IGF-I)



Deducido de: Tommola et al. y Dickson et al., Mukko et al

### 1.3.- CLINICA Y DIAGNÓSTICO

Entre el 30-50% de los miomas cursan asintomáticos, y su diagnóstico se realiza en el curso de una exploración de rutina o durante un estudio de esterilidad.

Tanto la sintomatología como las complicaciones, que resumimos en la tabla siguiente, van a depender del tamaño (desde escasos centímetros hasta tumores que ocupan toda la cavidad abdominal), y la localización del tumor (subseroso, intramural, sobmucoso).

Sintomatología y complicaciones del mioma, según su localización.

<b>Cualquier localización</b>	<b>Tensión abdominal. Compresión. Desplazamientos. Degeneración--Necrosis--Dolor agudo</b>
<b>Cervical. Istmo (sésil, pediculado)</b>	<b>Disuria. Polaquiuria. Torsión--Abdomen agudo. Hemorragia.</b>
<b>Intramural</b>	<b>Meno-metrorragia Anemia secundaria</b>
<b>Submucoso</b>	<b>Meno-metrorragia. Anemia. Ulceración. Infección. Prolapso.</b>
<b>Sobfertilidad o esterilidad (5 %)</b>	<b>Obstrucción tubárica Implantción y nidación deficiente. Irritabilidad del miometrio--Contracción Alteraciones vasculares del endometrio. Aborto precoz.</b>
<b>Complicaciones en embarazo</b>	<b>Aborto. Rotura prematura de membranas. Amenaza de parto prematuro. Distocia de presentación. Tumor previo. Hemorragia post-parto.</b>

El diagnóstico será relativamente sencillo con los medios disponibles en el momento actual, y que se resumen en tabla siguiente.

**Medios diagnósticos:**

- \* **Anamnesis**
- \* **Exploración. Tacto bimanual**
- \* **Ultrasonografía abdominal y vaginal**
- \* **Fluxometría doppler**
- \* **Histeroscopia (intramural, submucoso-pediculado, sésil-)**
- \* **Histerosalpingografía (aumento y deformidad de cavidad)**
- \* **Tomografía Axial Computerizada (TAC)**
- \* **Resonancia Nuclear Magnética (RNM)**

=====

#### **1.4.- TRATAMIENTO MÉDICO DEL MIOMA**

El tratamiento quirúrgico (histerectomía, miomectomía), ha sido, hasta el momento actual, el de elección en pacientes con mioma. Sin embargo, como queda ya dicho anteriormente, la agresividad unida a la alta tasa de morbilidad y complicaciones, así como su alta repercusión económica, plantean, ya desde tiempo atrás, la necesidad de un tratamiento médico efectivo para los miomas, que evite la cirugía, o en todo caso, un tratamiento pre-quirúrgico que reduzca los riesgos potenciales de la cirugía.

Una vez sentado el principio de que el mioma es un tumor esencialmente estrógeno-dependiente, los intentos de tratamiento se basan en la supresión de estrógenos o la neutralización de la acción de los mismos.

#### **1.4.1.-PROGESTÁGENOS**

Dado que la progesterona es el primer antiestrógeno natural en cuanto a la neutralización de los efectos estrogénicos, no es de extrañar que fuese el primero en ser utilizado. Así, ya en 1946 Goodman<sup>42</sup> publica una serie de mujeres con mioma y riesgo quirúrgico tratadas con altas dosis de progesterona. Con posterioridad otros autores como Segaloff y col.<sup>43</sup> y Goldzieher y col.<sup>44</sup> publican nuevas series con estudios dirigidos desde distintos puntos de vista, pero que al final llegaban a conclusiones muy similares: la progesterona puede ser eficaz en cuanto a la reducción de la sintomatología (menor hemorragia, recuperación de la anemia, menor tensión abdominal, etc.,) pero era ineficaz en cuanto a la reducción del tamaño de los miomas, llegando incluso a comprobarse un incremento de la actividad mitótica del mioma. Tiltman y col (1985)<sup>45</sup>. Quizás el efecto antiestrogénico en el mioma, sea muy distinto al que tiene lugar en el endometrio, según opinión de Boulet y col.<sup>46</sup> y ello debido a que los receptores de progesterona no se incrementan en la misma medida que en el endometrio<sup>21</sup>.

Parece ser un tratamiento eficaz en cuanto a las meno-metrorragias, pero ineficaz ante el tamaño y resto de las manifestaciones.

### 1.4.2.- DANAZOL

La palabra "seudomenopausia" es un término acuñado para describir un estado de supresión ovárica caracterizado por concentraciones bajas de estradiol circulante, síntomas hipoestrogénicos, amenorrea, sofocos, sudores nocturnos y otras alteraciones vasomotoras<sup>47</sup>. La supresión ovárica ó "seudomenopausia" es conseguida con danazol sintetizado por Winthrop Research Institute<sup>48</sup> y disponible para investigación animal a finales de los 60 demostrando varios efectos biológicos interesantes como sus propiedades antigonadotropas y androgénicas relacionadas con la dosis por lo que se empezó a usar en endocrinología ginecológica, fundamentalmente en el tratamiento de la endometriosis<sup>49</sup>.

El danazol es un isoexazol derivado de la 17-alfa-etinilttestosterona, que tiene unas propiedades antiestrogénica, tanto a nivel central en su acción antigonadotropa (inhibidor del eje hipotálamo-hipófisis-ovario) con inhibición subsiguiente de la estereidogénesis ovárica (Dmowski y col.)<sup>47</sup>, como periférica a nivel del órgano "diana" por mecanismo competitivo sobre los receptores (Wentz y col.)<sup>50</sup>. El danazol inhibe la secreción de FSH y LH a través de su efecto central en el hipotálamo e hipófisis. En ausencia de gonadotropinas se suspende la producción de esteroides ováricos. Este efecto aumenta mas a causa de la supresión de las enzimas de la estereidogénesis ovárica inducida por el danazol. Durante el tratamiento con danazol, las concentraciones periféricas de estradiol y progesterona son bajas y acíclicas. No hay desarrollo folicular ovárico ni ovulación. Los resultados clínicos óptimos se han relacionado con concentraciones séricas de estradiol que siempre están por debajo de 40 pg/mL<sup>51</sup>.

Los resultados del tratamiento dependen de la duración y de lo completo de la supresión ovárica reflejada por las concentraciones periféricas de estradiol. Se considera que el mecanismo del efecto antigonadotropo del danazol es su unión al receptor para andrógeno central en el hipotálamo. Si bien el danazol también puede unirse a receptores intracelulares para progesterona y glucocorticoides, se desconoce si esta unión origina síntesis de proteínas y fenómenos endocrinos.

Una de las principales propiedades biológicas del danazol parece ser la supresión de la esteroidogénesis gonadal y suprarrenal. En varios estudios "in vitro" e "in vivo" se ha demostrado que el danazol inhibe las enzimas de la esteroidogénesis en tejidos humanos productores de esteroides aunque se desconoce el sitio exacto de este efecto. Se ha sugerido que lo hace al unirse a los sitios enzimáticos activos para el sustrato esteroide, ó al interactuar con los receptores para andrógeno ó progesterona y bloquear la síntesis enzimática<sup>52</sup>.

Otra propiedad biológica del danazol es, como ya hemos dicho, la supresión de la secreción de FSH y LH, esto es, efecto antigonadotropo central, ya que aunque la disminución en las concentraciones de estradiol puede considerarse un efecto de la inhibición de la esteroidogénesis ovárica inducida por danazol, falta el incremento compensador en la secreción gonadotropínica en respuesta a esta disminución<sup>53</sup>. Este mecanismo no está del todo aclarado pero puede estar mediado a través del receptor hipotalámico para andrógenos<sup>54</sup>. La disminución en la frecuencia de secreción intermitente de LH observado durante tratamiento con danazol disminuye las concentraciones séricas de prolactina en mujeres, pero el fármaco no parece cambiar las concentraciones de las demás hormonas hipofisarias<sup>55,56</sup>.

Utilizado como tratamiento de la endometriosis ya en 1967 por Greemblat y col.<sup>49</sup> fue muy empleado en los años 70 y parte de los 80 con buenos resultados en esta indicación. Sin embargo, en el tratamiento de los miomas los resultados son contradictorios, desde reducción de un 25% en el tamaño del mioma descrita por Maheux en 1983<sup>57</sup> a un incremento del mismo según comunicación de Yen en 1981<sup>58</sup>.

La "seudomenopausia" para tratamiento del mioma se induce con danazol en dosis de 200 mg de dos a cuatro veces al día, administrado durante seis meses. El tratamiento debe empezar el primer día del flujo menstrual normal. Si se inicia en etapas más avanzadas del ciclo, la supresión puede ser incompleta lo que origina un patrón de sangrado anormal ó escape de ovulación con la posibilidad de embarazo temprano y efectos teratógenos.

El danazol tiene propiedades androgénicas y, aunque andrógeno débil, esta condición es la causante de los importantes efectos secundarios indeseables (aumento de peso, androgenización, dolores musculares, etc.). La frecuencia informada y la intensidad de los efectos colaterales androgénicos del danazol varían mucho de un estudio a otro. Así Dmowski habla de buena tolerancia y efectos androgénicos menores<sup>59</sup>, mientras que Connor<sup>60</sup> habla de efectos secundarios lo suficientemente graves como para suspender el tratamiento en el 60% de los casos (ambos se refieren a tratamientos en endometriosis principalmente) Estos efectos se producen por cambios en las concentraciones de SHBG circulante y de testosterona libre, por supresión de la síntesis de andrógenos endógenos ó por competición entre la testosterona y el danazol por los sitios de unión.

También se ha informado de un posible efecto paradójico, con aumento de receptores androgénicos en el mioma e inducción de una mayor actividad aromatasa intratumoral con la consiguiente transformación de andrógenos a estrógenos, que propiciaría el crecimiento del mioma<sup>27,61,62</sup>.

Los cambios en el medio endocrino durante la administración de danazol tienen un efecto adverso sobre el metabolismo de las lipoproteínas al disminuir la fracción HDL y aumentar la LDL así como también presenta alteraciones de la función hepática. Sin embargo la importancia de estos cambios durante un tratamiento de 6 meses es incierta.

#### **1.4.3.- GESTRINONA**

La gestrinona es un 19-norderivado sintético, cuya principal propiedad es la de ser un potente antiprogestágeno, actuando igualmente como antiestrogénico. Su mecanismo de acción es a nivel periférico por ocupación de receptores en órganos "diana". Disminuye en un 50% la secreción estrogénica, así como los picos de estradiol, induciendo anovulación/amenorrea y atrofia de endometrio.

Como derivado androgénico tiene propiedades androgenizantes, aunque en menor proporción que el danazol. Esta es una actividad androgénica intrínseca, debida en parte a un aumento en la fracción plasmática de testosterona libre que aparece por la disminución de la síntesis de globulina transportadora de hormonas esteroideas (SHBG) ó por competición con los lugares de unión. Este efecto se debe a la molécula de gestrinona de por sí, ya que no hay metabolitos de gestrinona conocidos con mayor afinidad para la SHBG<sup>63</sup>. De cualquier forma, este

efecto es leve, como ya han publicado Pugeat et al., que afirman que menos del 10% de la testosterona plasmática unida a SHBG puede ser desplazada por la gestrinona a dosis terapéuticas<sup>64</sup>.

En miomas, y según la mayor serie publicada<sup>65</sup> se muestra eficaz en la mejoría de los síntomas (induce amenorrea y mejora la menorragia) pero la reducción total de útero más mioma tras un tratamiento largo (4-13 meses) es del 18 al 27% en las mejores series, encontrándose incluso un aumento del volumen en un importante número de casos. La eficacia es muy similar a la del danazol. A favor de gestrinona está una dosis eficaz mucho menor, administrándose en dosis de 2,5 mg dos veces a la semana, pudiendo aumentar a tres en caso de inhibición incompleta revelada por episodios de manchado ó de spotting. Los efectos secundarios que presenta son, sobre todo, relativos al aumento de peso y a la aparición de acné<sup>66</sup>.

#### **1.4.4.- ANÁLOGOS AGONISTAS DE LA GnRH**

La acción de los GnRH-a en el tratamiento médico de los miomas es el tema que nos ocupa en el presente estudio.

##### **1.4.4.1.- GnRH**

En 1971, por primera vez Andrew V. Schally<sup>67,68</sup>, da a conocer la estructura química correcta de la hormona liberadora de las gonadotrofinas (luteinizing hormone-releasing hormone), la LH-RH o GnRH. En 1977, Schally y Guillemin<sup>69,70</sup> recibieron el premio Nobel por extraer y secuenciar la GnRH natural, hormona

hipotalámica que controla la formación y liberación de gonadotropinas a través de la hipófisis.

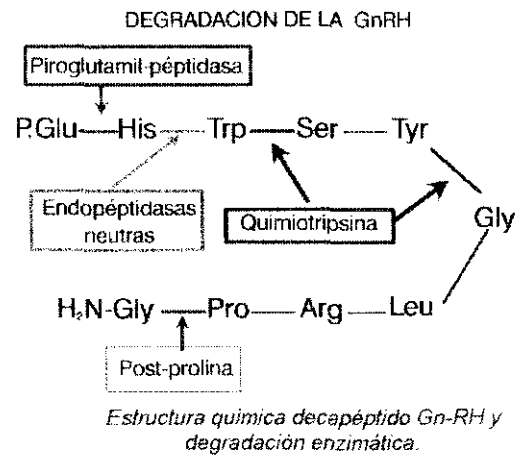
La GnRH es un decapeptido sintetizado y segregado en el citoplasma perinuclear de las neuronas del hipotálamo anterior y medio-basal, (área preóptica, núcleo paraventricular y arcuato). Desde ese punto, y , por medio de un mecanismo de transporte activo, recorre los axones hasta ser liberado en las terminaciones cercanas a los capilares del sistema porta vascular que se dirige a la hipófisis. A través del sistema porta hipotálamo hipofisario, llega a las células diana gonadotropas de la hipófisis anterior. De esta forma se evita la dispersión de la circulación general, siendo necesarias pequeñas cantidades para una acción máxima. En la hipófisis desencadena su acción uniéndose a los receptores específicos que existen sobre las membranas de las células gonadotropas, estimulando la síntesis y liberación de la hormona foliculoestimulante (FSH) y luteinizante (LH). La GnRH estimula la secreción de ambas gonadotropinas (LH y FSH) por lo que se la ha llamado también factor liberador de luteotropinas (LRF). (luteinizing hormone releasing-factor)

Son ya clásicos los trabajos de Knobil<sup>71</sup>, que en 1980 demuestra como la liberación de GnRH es pulsátil, característica indispensable para su actividad estimuladora. Variaciones en ritmo y cantidad, dan como resultado una actividad contraria, paradójica (acción inhibidora) . Knobil logró demostrar una serie de evidencias que constituyen la base de toda la interpretación de las relaciones hipotálamo-hipófisis:



enzimas, siendo especialmente vulnerable la unión 5-6 (glicina-leucina) que es atacada por la quimitripsina, así como la unión 3-4. Otras endopéptidasas neutras atacarían selectivamente a la unión 2-3. La piroglutamil-péptidasa ataca específicamente a la unión 1-2, y un enzima fragmentador específico (post-prolina) actúa entre 9-10 (prolina-glicina), (figura adjunta)

Vemos como la molécula GnRH es muy vulnerable, provocando la rápida degradación de los aminoácidos, por lo que su "vida media" es extremadamente corta (2-5 minutos), residiendo, precisamente, en esa vida media corta, su acción fisiológica y evitándose así el fenómeno de desensibilización, que produciría el efecto contrario.



#### 1.4.4.3.- REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE GONADOTROPINAS.

La disponibilidad de GnRH sintética permitió la realización de una serie de experimentos que nos clarifican los efectos de la GnRH sobre la célula hipofisaria. Inyecciones endovenosas separadas (1-2 horas) provocan la liberación de cantidades progresivamente crecientes de LH. Este fenómeno, denominado "self priming" (autocebamiento), nos demuestra que la GnRH, además de provocar la liberación de gonadotrofinas, actúa directamente sobre la síntesis de las mismas. Estas acciones, tanto de síntesis como de liberación parecen estar moduladas y potenciadas por los estrógenos (Shaw y col)<sup>72</sup>.

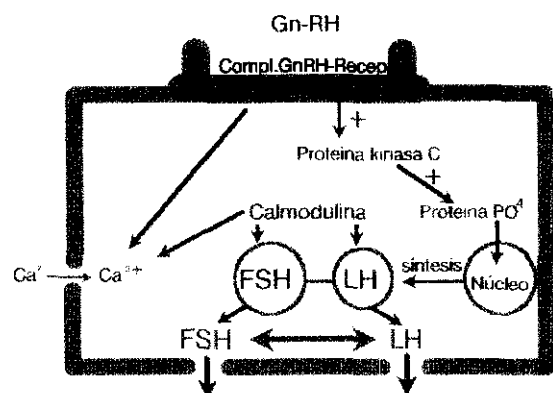
Las gonadotrofinas son sintetizadas en el retículo endoplásmico rugoso, y quedan acumuladas en forma de gránulos en un primer depósito celular o de

"reserva". De allí, y en un proceso llamado de "activación", potenciado por la GnRH pasan a un segundo depósito cercano a la membrana y listas para ser liberadas. Hay, por lo tanto, tres fases: síntesis, activación y liberación en las que interviene la GnRH, pero también las tres son controladas por los estrógenos, que favorecen la síntesis y activación, pero disminuyen la sensibilidad de la membrana a la GnRH, dificultando así la liberación.

Por otra parte, los niveles de estrógenos y receptores de estrógenos en la célula gonadotropa, condicionan cualitativamente la producción de gonadotropinas: niveles bajos estimulan la síntesis de FSH, mientras niveles aumentados propician la síntesis de LH

El mecanismo bioquímico íntimo de la acción de la GnRH sobre la célula gonadotropa tiene dos vertientes: al producirse la unión de GnRH con el receptor de membrana de la célula gonadotropa hipofosaria, se forma el complejo GnRH-receptor, y se produce una microagregación de los complejos GnRH-receptor, de tal forma que es

suficiente una ocupación del 10 % de los receptores para provocar una respuesta máxima en la liberación de gonadotropinas<sup>73</sup>. Al producirse el compuesto GnRH-receptor, se activa la movilización del calcio extracelular



Mecanismo de acción de la GnRH según exposición en el texto.

(Ca<sup>+</sup>), dando lugar a un aumento de la concentración de Ca<sup>+</sup> intracelular, lo que provoca la liberación de FSH y LH por excitósis de los gránulos de los depósitos de la membrana. Esta reacción está modulada por la calmodulina que es el receptor

del  $\text{Ca}^+$  intracelular. Por otra parte, la activación del turn-over de fosfolípidos de membrana (fosfatidil inositol) por el complejo GnRH-receptor, provoca la activación intracelular de la proteinkinasa C, que activa la fosforilación de proteínas celulares (en el citosol), promoviendo, en último lugar, la síntesis de FSH y LH.

#### **1.4.4.4.-MECANISMO DE ACCIÓN DE LA DESENSIBILIZACIÓN Y REGULACIÓN REDUCTORA DE LA GnRH.**

La administración crónica de un GnRH-a suprime el estradiol circulante en mayor medida que el danazol, hasta niveles similares a los de castración, por lo que los autores se refirieron a este estado como de "castración medicamentosa"<sup>74</sup>.

El paradójico efecto producido por los análogos sobre la liberación de gonadotropinas se produce por una regulación reductora de los receptores de la GnRH de la hipófisis y una desensibilización de las células gonadotropas<sup>75,76,77</sup>.

La GnRH, como sustancia proteica que no difunde a través de la membrana lipídica, actúa sobre receptores específicos que son estructuras proteicas enclavadas en la superficie. Una vez producida la unión hormona-receptor comienzan a tener lugar una serie de fenómenos intracelulares con los que se determina la respuesta biológica efectora, en este caso, la síntesis y liberación de gonadotropinas. El número de receptores en la superficie celular es variable y puede influirse por la abundancia de la propia GnRH ó de los estrógenos. En experimentos, se ha observado que un aumento en la cantidad de la GnRH que llega a la célula en forma de pulsos, da lugar a un incremento en la población de receptores. Los estrógenos tienen el mismo efecto y actúan de forma sinérgica con la GnRH. Sin embargo, la administración de forma continua ó la ausencia de la

GnRH en el medio, disminuye considerablemente el número de receptores en la membrana. Esta capacidad de adecuar la población de receptores al nivel de estímulo es lo que se denomina "**up**" y "**down regulation**" en la literatura anglosajona. Uno de los componentes de la desensibilización es precisamente la "**down regulation**" de la población de receptores, que disminuye al 50% su presencia en la superficie celular. Esta disminución se produce por un proceso de endocitosis ó internalización. Una vez fijada la GnRH al receptor, éste experimenta una progresión lateral hacia otros receptores también ocupados formando las microagregaciones o "parches" en la membrana que se invagina formando cráteres. El proceso de invaginación se magnifica hasta formar una auténtica vesícula que pasa al interior del plasma celular. Estas vesículas permanecen un tiempo en el interior de la célula, desintegrándose posteriormente. Algunos receptores vuelven a la superficie, mientras que otros migran con la GnRH que han fijado los lisosomas del aparato de Golgi<sup>78,79</sup>.

Ante una continua oferta de GnRH, cantidades importantes de receptores se encuentran secuestrados en el proceso de internalización. Son muy pocos los receptores que quedan libres en la superficie para poder unirse y ejercer la función biológica.

Un segundo mecanismo es el denominado "**desensibilización**". Cuando una molécula de GnRH se fija a un receptor libre, éste tiende a agruparse con el mas cercano, creándose grupos de receptores activados en el proceso que hemos llamado "**microagregación**" y que es distinto al de la formación de vesículas antes reseñado, aunque no se sabe exactamente por que medio se produce. Un exceso en los mecanismos de "microagregación" impide que el proceso de acoplamiento

sea efectivo, impidiendo la respuesta celular. Los análogos de la GnRH favorecen los procesos de desensibilización tanto simulando un estímulo continuo mediante su resistencia a la degradación, como potenciando los procesos de internalización y neutralización, a través del incremento de su afinidad con el receptor, que favorece el tiempo de fijación y dificulta la disociación del complejo agonista-receptor<sup>80,81</sup>.

#### **1.4.4.5.- ANÁLOGOS AGONISTAS DE LA GnRH.**

Aunque la utilidad terapéutica del efecto estimulante de gonadotropina de la GnRH natural se limita a algunos síndromes hipogonadotropos, los GnRH-a, algunos de ellos con potencia 100 a 200 veces mayor que la GnRH natural, han encontrado amplia aplicación clínica en enfermedades en las que es aconsejable suprimir la función gonadal.

Durante la fase inicial de tratamiento, los agonistas de la GnRH estimulan la esteroidogénesis ovárica como se refleja por el aumento de la concentración de estradiol circulante<sup>82</sup>. Después de un tiempo variable, la regulación retrógrada del eje hipófiso-ovárico hace que esta concentración disminuya, persistiendo este efecto durante todo el tratamiento<sup>83</sup>. La supresión completa del sistema hipófiso-ovárico se caracteriza por disminución en las concentraciones basales de LH y FSH circulantes, y concentraciones plasmáticas de estradiol propias de la menopausia. Los valores se recuperan tras el cese del tratamiento en el transcurso de 6 a 12 semanas<sup>84,85,86,87,88,89</sup>.

La GnRH natural se inactiva con rapidez en la circulación sistémica por enzimas proteolíticas; su vida media es de 3 a 5 minutos tan solo y su afinidad de unión a los receptores de membrana es relativamente baja<sup>89</sup>. Inmediatamente

después de que se reveló la estructura de la GnRH natural<sup>90</sup>, los químicos intentaron fabricar compuestos que tuvieran mayor actividad biológica y vida media más prolongada. La actividad de la GnRH depende de su capacidad para fijarse al receptor de la célula gonadotropa y ésta a su vez viene condicionada por su afinidad y por el tiempo de permanencia en la circulación. El organismo se defiende de los procesos de desensibilización a través de la destrucción rápida de la molécula por las enzimas y por su eliminación renal. Por lo tanto el diseño de un análogo que pretendiera escapar de estos mecanismos naturales de defensa e inducir una castración medicamentosa debía abordarse por alguno de los siguientes caminos:

- resistencia a la degradación enzimática
- incremento de afinidad por el receptor
- incremento de la capacidad de estimulación en los mecanismos post-receptor
- resistencia a la depuración metabólica por fijación a proteínas transportadoras ó al tejido adiposo.

La mayoría de modificaciones estructurales respetan la primera mitad de la molécula, ya que no se han encontrado modificaciones que favorezcan su actividad. La primera modificación que demostró un aumento de la potencia fue la eliminación de la glicina 10 en la zona C terminal y su sustitución por una etilamida unida a la prolina 9. Esta modificación aumenta 5 veces su potencia al hacerla mas resistente a la degradación enzimática sin alterar su capacidad de fijación. Otra modificación importante fue la sustitución de la glicina 6 por otro D-aminoácido.

Esta modificación actúa tanto impidiendo la degradación enzimática a nivel 5-6 y 6-7 como aumentando la afinidad y la capacidad de activación a nivel del receptor a través de la consolidación de la estructura terciaria de la molécula. El carácter hidrofóbico del aminoácido sustituyente a nivel 6 es también un importante determinante de su potencia ya que los compuestos lipofílicos se fijan más fácilmente a las proteínas transportadoras<sup>91</sup>.

Se han sintetizado varias sustancias siguiendo los principios antes comentados. Así, si para la sustitución en la posición 6 se utiliza D-serina, el compuesto se denomina busarelina, 15 veces más activa que la GnRH natural y con vida media de 75 minutos, lo que hace que el régimen terapéutico recomendado sea por vía intranasal (300 µg, 3 veces al día) aunque también se utiliza con preparados depot en forma de implantes subcutáneos de 3.6 mg<sup>92,93</sup>. También se utilizó la D-leucina para sustitución dando lugar a leuprorelina, compuesto 15 veces más potente que la GnRH natural y con vida media de 180 minutos. Estos compuestos son nonapéptidos, resultado de sustituir además la glicina final sobre la molécula inicial de GnRH. Sin embargo, la nafarelina, obtenida de sustituir la glicina 6 con D-naftilamina (potencia 200 veces superior a la GnRH natural con vida media de 180 minutos) y la triptorelina, resultado de la sustitución de glicina en la posición 6 por D-triptófano (con lo que se incrementa 100 veces la potencia biológica del compuesto sobre la GnRH natural con vida media de 50 minutos) son ejemplos de compuestos en los que no se ha substituido la glicina final, esto es, son decapeptidos. Tanto la leuprorelina, como la nafarelina ó la triptorelina, son compuestos en los que la vía de administración recomendada es la

intramuscular en forma de preparados depot de liberación prolongada y periodicidad mensual<sup>94,95</sup>.

#### 1.4.4.6.- MECANISMO DE ACCIÓN SOBRE EL MIOMA.

La supresión de la estereidogénesis ovárica con reducción de los estrógenos a niveles de castración constituye la base de su utilización en el tratamiento del mioma.

Desde que Filicori<sup>96</sup> publica en 1983 el primer caso de mioma tratado con GnRH-a, seguido en 1984 de Healy<sup>97</sup> con un caso y Maheux<sup>98</sup> con 3 casos, son muy numerosos los trabajos que a continuación van apareciendo en la literatura. Algunos de ellos quedan resumidos en la tabla de la página siguiente<sup>99-123</sup>.

Todos los trabajos tienen un denominador común. Tras un momento inicial de aumento de gonadotrofinas y de secreción de E<sub>2</sub> (*flare-up*) se consigue a los 10-15 días la supresión de la estereidogénesis ovárica (E<sub>2</sub>, testosterona) hasta cifras subclínicas mantenidas tanto tiempo como se administren los análogos<sup>124</sup>. Y esto se reproduce independientemente de la indicación, del análogo agonista de la GnRH-a utilizado (leuprolide, triptorelina, buserelina, goserelina, etc.) como de las vías de administración (nasal, subcutáneo, depot I.M., implante, etc.). En el análisis de los trabajos referidos en la tabla, sobre 853 casos se consigue una reducción global de los miomas de un 48,2%, oscilando entre el 82% de Benagiano<sup>109</sup> al 32% de Godmann<sup>123</sup>, o el 36% de Friedman sobre 104 casos<sup>121</sup>. En una revisión de Maheux<sup>125</sup> describe una reducción entre 39-71%, y en un 10% de los casos no responden al tratamiento. Balasch<sup>126</sup> revisa 34 trabajos sobre 610 casos con una reducción global del 50%.

Evaluación del volumen uterino, tras tratamiento con distintos GnRH-a y tiempo de tratamiento. Evolución posterior y repercusión sobre masa ósea.

Autor/año	Nº	GnRH-a	Meses	Reducción en %			Recidiva > 3 m	Masa ósea
				2 m	3 m	6m		
Maheux /85 (58)	10	Buserelin	6			56%		
Matta/86 (59)	10	Buserelin	6			54%		
Maheux/87 (60)	9	Buserelin	6			71%	Histerect.	
West/87 (61)	12	Goserelina	6			55%	102%	
Lumsden/87 (62)	13 Plac.14	Goserelina	6			40%	Histerect.	
Perl/87 (63)	10	Triptorelina	3/6			42%		
Cohen/88 (64)	14	Triptorelina	3/6		52%	64%		
Friedman/88 (65)	7 8	Leuprolide+P Leupr.+MPA	6	37%	49%	51% 14%		N.S.
Kessel/88 (66)	9 5	Histerelina Triptorelina	6			34-40 %		
vanLeusden/88 (67)	22Prem 6 Perim	Triptorelina	4		64,5 79%		Histerect.	
Benagiano/88 (68)	10	Buserelin	6			82%		
Oltrasari/88 (69)	17	Buserelin	6			33%		
Letterie/89 (70)	19	Histerelina	6		45%	47%	82%	N.S.
Friedman/89 (72)	18 Plac 17	Leuprolide Placebo	6		40% N.S.	40% N.S.	88%	N.S. N.S.
Blanc/89 (2)	28	Triptorelina	3		47,7%		Miomect.	
Matta/89 (73)	10	Buserelin	6			57%		-6%
Vollenhoven/90(74)	40	Buserelin	6			49,6%	70%	N.S.
Benagiano/90 (75)	36	Buserelin	6			58%		
Fedele/90 (76)	22	Buserelin	6			42%		
Friedman/91 (77)	60 Plac 64	Leuprolide Placebo	3/6		36,1% N.S.	44,6% N.S.	Cirugía?	-3,8% -0,2%
Nakamura/91 (78)	25	Buserelin	6			60%	Cirugía?	
Maheux/92 (79)	20	Goserelina	3		54%		Cirugía	
Donnez/92 (71)	276	Goserelina	2	38%			Histeroscop	
Friedman/92 (80)	104	Leuprolide	3		36,2%			
Watanable/92 (81)	21	Leuprolide	6			52%		
Godman/94 (82)	12	Leuprolide	3		32%		Cirugía	
<b>TOTAL</b>	<b>853</b>	<b>*****</b>	<b>3,8</b>		<b>47,8%</b>		<b>*****</b>	<b>*****</b>

N.S.=No significativo. Recidiva = Volumen postratamiento en % con relación al volumen inicial (100%). Seguimiento mayor de 3 meses.

**1.4.4.7.- PARÁMETROS QUE PUEDEN INFLUIR EN LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO.**

Otro dato parece claro tras la amplia experiencia ya existente: no todos los miomas responden de igual manera al tratamiento. La mayor o menor respuesta parece depender de varios parámetros:

- ♦ **Tamaño del mioma.** Responden mejor los de mayor tamaño<sup>115,125</sup>, no dependiendo de la edad de la paciente, siempre que sea premenopáusica, aunque quizás esta diferencia observada esté un tanto sesgado por posibles errores de medición, puesto que en un mioma pequeño, diferencias mínimas en los diámetros puede llevar a errores en el porcentaje final de reducción.
- ♦ **Niveles plasmáticos de E<sub>2</sub>.** Es menor la reducción en aquellas mujeres cuyos niveles plasmáticos de E<sub>2</sub> son fluctuantes, o no están suficientemente suprimidos<sup>101,102,103,121,127</sup>, lo que sugiere en algunos casos incrementar la dosis<sup>101,102</sup>.
- ♦ **Peso.** Íntimamente unido al párrafo anterior. Las mujeres con sobrepeso (obesidad) responden menos, tanto a la reducción del volumen del mioma como a la supresión de las menorragias, y ello probablemente debido a fluctuaciones estrogénicas por conversión periférica de andrógenos a estrógenos<sup>121</sup> y que se escapa del control de los GnRH-a.
- ♦ **Histología del mioma.** Estructuralmente los miomas están compuestos por fibras musculares (miocitos) entrelazadas y engrosadas (componente miomatoso) y fibras colágenas (componente fibroso) en proporción variable,

además del componente vascular, siendo en general mayor el componente miomatoso cuanto mayor es el tumor. Además se pueden encontrar fenómenos degenerativos como degeneración hialina, quística o calcificaciones.

La acción de los GnRH-a se centra sobre todo en el componente miomatoso, con reducción del citoplasma de las células miomatosas, lo que ocasiona que los núcleos aparezcan muy cerca y apelotonados, pero sin disminución del número de fibras (es una hipoplasia) sin apenas alteración del componente fibroso, con escaso infiltrado linfóide y con escaso grado de degeneración<sup>123,128,129</sup>.

Existe una relación directa entre el grado de reducción del tumor con la proporción del componente miomatoso, lo que está en relación también, de alguna forma, con el tamaño del mioma. En algunos casos, grandes tumores con amplias zonas degenerativas serían poco sensibles al tratamiento<sup>104,123</sup>.

- ♦ **Componente vascular.** Es sabido que los estrógenos tienen una acción directa sobre la vascularización uterina, que puede ser cuantificable mediante medidas con velocimetría doppler del índice de resistencia (IR) de las arterias uterinas y ováricas a lo largo del ciclo, con disminución del IR en relación con el aumento de estrógenos<sup>130</sup>. Igualmente ocurre en mujeres postmenopáusicas con T.H.S. en las que se encuentra una disminución de IR por acción vasodilatadora de los estrógenos<sup>131</sup>. Esta misma relación, pero en sentido inverso, de vasoconstricción, se encuentra tras el tratamiento con GnRH-a por la supresión estrogénica. Se han observado importantes cambios en el componente vascular, tanto del útero como del mioma. Hay una reducción del

componente vascular del mioma<sup>127</sup> así como del componente vascular uterino cuantificado por el aumento del IR en arteria uterina a lo largo del tratamiento<sup>127,132,133</sup>. Existe una correlación directa entre la secreción de E<sub>2</sub>, la vasoconstricción y la reducción del mioma<sup>127</sup>. Para Shaw los hechos serían: **supresión estrogénica - vasoconstricción - aumento de resistencia vascular - reducción del flujo sanguíneo - hipoplasia.**

- ♦ **Localización del tumor.** Los miomas subserosos y más aún los pediculados responderán en menos medida o incluso pueden no responder al tratamiento.

#### **1.4.4.8.- OTROS POSIBLES MECANISMOS DE ACCIÓN.**

A parte de su inmediata acción hipoestrogénica y modificación del flujo vascular, pudieran incidir otros factores aún no bien conocidos:

- ♦ **Acción directa sobre el mioma.** Aunque no están descritos receptores en músculo uterino y mioma, sí aparecen puntos específicos de unión para GnRH-a<sup>134</sup>, si bien su significado no está aclarado en el momento actual.
- ♦ **Repercusión en receptores.** Tras tratamiento con GnRH-a junto con una importante reducción de receptores de progesterona en el mioma<sup>21,24</sup> se demuestra un incremento en los receptores estrogénicos<sup>22,26,135</sup>. Este aumento de receptores estrogénicos en ausencia de estrógeno resulta paradójico, puesto que se sabe que el mayor estímulo para la formación de receptores estrogénicos son las cifras crecientes de estrógenos. Se sugiere como explicación<sup>22,26</sup> una posible alteración en el metabolismo del receptor así como

una ausencia del freno inducido por la progesterona. Quizás este aumento de receptores estrogénicos sensibiliza al rápido crecimiento del mioma tras la supresión del tratamiento.

- ♦ **Factores de crecimiento (EGF, IGF-I).** La supresión o reducción intratumoral de factores de crecimiento (EGF y/o IGF-I), como ya se ha sugerido anteriormente, podría ser un importante factor en la regresión del mioma<sup>26,30,37</sup>.

#### **1.4.4.9.- DURACIÓN DEL TRATAMIENTO**

Un punto de general observación en la mayoría de los autores es que la regresión máxima del mioma se produce en los primeros meses de tratamiento (de 8 a 12 semanas). La progresiva reducción posterior es tan lenta que quizás no compense los efectos secundarios indeseables que puede producir un tratamiento a largo plazo. Sin embargo, si la reducción se mantiene progresiva, se puede prolongar el tratamiento hasta los 6 meses, con lo que en estos casos, se consigue un mayor porcentaje de reducción. Es por ello que, salvo en estos casos, el tratamiento no debiera sobrepasar los 3 meses, durante los cuales se produce el beneficio máximo, siempre y cuando vaya seguido de otra actitud terapéutica (histerectomía, miomectomía, ablación por histeroscopia, recuperación de la fertilidad, etc.), aunque pueden actualizarse protocolos de tratamiento a largo plazo en indicaciones precisas mediante protocolos combinados (GnRH-a más T.H.S.).

#### 1.4.4.10.- EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO

Desde el punto de vista anatómico la reducción del tumor obtenida oscila entre el 36 y el 86% (en algunos casos el 100%) con un valor global medio del 50%.

Desde el punto de vista funcional la mejoría es innegable con supresión de las meno-metrorragias y la consiguiente normalización de los parámetros hematológicos (hematocrito, hemoglobina), menor sangrado intraoperatorio, recuperación de la fertilidad en un porcentaje determinado de casos, etc.

Desde el punto de vista clínico se produce igualmente una mejoría o desaparición de la sintomatología del mioma en prácticamente todos los casos (97% según Friedman,<sup>118</sup>) dismenorrea, dispareunia, dolor pélvico, tensión abdominal, etc. La persistencia de sintomatología genital debe de hacer pensar en una patología añadida de obligada investigación.

Para optimizar la eficacia del tratamiento, el inicio del mismo debe coincidir con la fase lútea: 8 ó 10 días previos a la siguiente menstruación<sup>2,102</sup>. Con ello conseguimos minimizar el fenómeno de *flare-up*, más marcado si se inicia en fase folicular (con posible impulso de crecimiento tumoral) y hacemos coincidir la hemorragia por privación con la fecha teórica de la menstruación. Blanc<sup>2</sup> propone aplicar la primera dosis tras 10 días de progestágenos y seguirla de 10 días más de progestágenos. Esta administración tipo *sandwich* permite reducir al mínimo las consecuencias del *flare-up*.

**1.4.4.11.- RECIDIVAS**

Un nuevo brote de crecimiento acelerado del mioma aparece tan pronto como se suspende el tratamiento y se recupera la función ovárica. Según vemos en la tabla de evaluación de los miomas y tratamiento, aquellos autores que cuantifican el tamaño del mioma en el seguimiento posterior, a pesar de hablar de recuperación del tamaño del mioma, al cuantificar los porcentajes sólo West<sup>102</sup> da una recuperación del 102% del tamaño inicial. Friedman<sup>113</sup> da una cifra del 88% y Letterie<sup>111</sup> da el 82%. Coddington<sup>136</sup> tras 3-7 meses de seguimiento no encuentra recidiva del tumor (se refiere sólo a 6 casos).

Por otra parte, aunque en la mayoría de los casos existe una recuperación del tamaño, la sintomatología no reaparece en un amplio porcentaje de casos. Y esto es tanto más frecuente cuanto más cerca está la paciente de la edad perimenopáusica. En grandes tumores y con crecimiento rápido, pudieran incluso aumentar los síntomas y cursar de forma aguda.

**1.4.4.12.- EFECTOS SECUNDARIOS**

Los efectos secundarios son los derivados de la situación hipoestrogénica que se produce y se presentan más o menos en la misma proporción independientemente de la patología previa al tratamiento.

- ♦ **Sofocos.** Se presentan casi de forma constante. Algunos autores incluso utilizan la presencia de sofocos como control de la supresión hipofisaria.<sup>137</sup> Más intensos en los primeros meses tienden a disminuir en intensidad. Por lo

general son bien tolerados (por esperados) pero si son muy intensos algunos autores proponen la adición de veralipride<sup>105</sup> o clonidina<sup>138</sup>.

- ♦ **Sequedad de vagina y prurito**
- ♦ **Disminución libido. Irritabilidad, depresión, insomnio y astenia**
- ♦ **Mareos, náuseas, aumento de peso, mialgias/artralgias**
- ♦ **Parámetros bioquímicos y perfil lipídico.** Con respecto a la alteración de los lípidos sanguíneos, múltiples trabajos han disipado cualquier preocupación sobre los efectos negativos de los análogos de la GnRH<sup>139,140</sup>. El tratamiento continuado no incrementa las concentraciones circulantes de colesterol, triglicéridos, lipoproteínas de baja densidad (LDL) ni de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Tampoco disminuye las concentraciones de lipoproteínas de alta densidad (HDL)<sup>141,142</sup>.
- ♦ **Pérdida de masa ósea.** Un efecto indeseado discutido y discutible es el posible efecto metabólico sobre el recambio del calcio esquelético y pérdida de masa ósea (osteoporosis) provocada por la situación hipoestrogénica. Se ha demostrado que el hipoestrogenismo inducido por los GnRH-a aumenta la excreción de calcio y de hidroxiprolina, aunque se normaliza entre los 3-6 meses post-tratamiento. El hueso compacto, según mediciones realizadas con TAC, absorciometría de doble fotón y cálculos de grosor cervical, no revela cambios importantes. Respecto al hueso trabecular, puede existir una disminución gradual en la densidad ósea en algunos casos, que es totalmente reversible tras el cese de la medicación<sup>143-147</sup>. Los autores que han estudiado este problema llegan a la conclusión de que la pérdida de masa ósea en

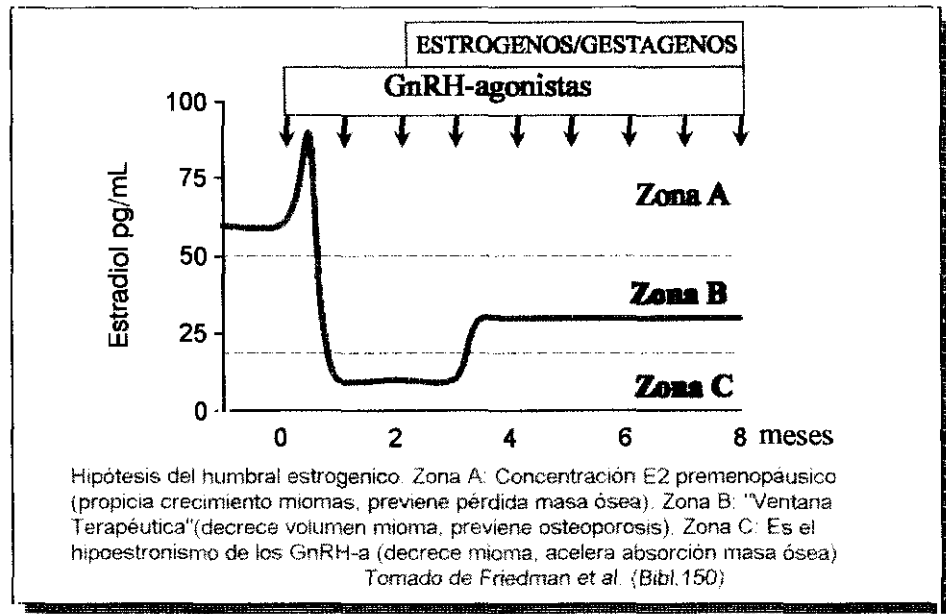
tratamientos de 6 meses o menos no es significativa, con pérdidas que oscilan entre el 6%<sup>114</sup> al 3,8%<sup>118</sup> o ninguna diferencia<sup>111,115,146</sup>. En todo caso los parámetros se normalizan totalmente a los 6 meses post-tratamiento<sup>139</sup>.

#### 1.4.5.- PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO COMBINADOS DE LARGA DURACIÓN. FUNDAMENTOS.

##### (HIPÓTESIS DEL UMBRAL ESTROGÉNICO)

En tratamientos crónicos (mujeres perimenopáusicas en tratamiento hasta entrar en menopausia), tras una primera fase en la que se logra una reducción del mioma se puede continuar a largo plazo añadiendo un tratamiento hormonal substitutivo (estrógenos a bajas dosis más gestágenos). Siguiendo a Friedman<sup>150</sup> en la hipótesis del **umbral estrogénico**, existiría una mínima dosis de estradiol necesaria para generar una determinada respuesta en los distintos órganos diana, según la sensibilidad de los mismos a la concentración de estradiol. Esta sensibilidad a los estrógenos se correspondería con 3 escalones bien determinados, que de más a menos serían:

1. **Zona A:** Niveles superiores a 50-60 pg/ml estimulan y mantienen el crecimiento de cualquier tejido estrógeno-dependiente: epitelio vaginal, endometrio, endometriosis, mioma, etc.
2. **Zona B:** Cifras de E<sub>2</sub> entre 30 y 40 pg/mL (con variaciones en la respuesta individual) son niveles más elevados que de castración, insuficientes para generar crecimiento de miomas o endometriosis, pero suficientes para mantener la masa ósea, que es el órgano diana más sensible al dintel estrogénico.
3. **Zona C:** Menos de 20 pg/mL (nivel de castración) se corresponde con el nivel postmenopáusico y de los GnRH-a a partir del cual no existe ningún tipo de respuesta y se acelera la pérdida de masa ósea.



Existiría, por tanto, una zona intermedia (30-40 pg/mL) que constituiría la ventana *terapéutica*. No estimula el crecimiento del mioma (si previamente se ha disminuido), pero es suficiente para evitar la pérdida de masa ósea y la sintomatología hipoestrogénica. Esta cifra se corresponde con la que se alcanza con el THS en la postmenopausia.

Un protocolo adecuado de tratamiento a largo plazo sería:

- 1º Tres meses de tratamiento con GnRH-a, para conseguir la máxima reducción del tumor.
- 2º A partir del 4º mes, se continúa con GnRH-a, adicionando T.H.S.: estrógenos equinos a dosis de 0.625 mg/día, o 17-beta-estradiol 25 mg. transdérmico cada 3 días, más acetato de medroxiprogesterona (MPA) 10 mg. por 10-12 días/mes

Varios autores<sup>119,125,151</sup> han ensayado protocolos similares, con buenos resultados.

#### **1.4.6.- ¿ CUAL ES EL SITIO QUE OCUPAN ACTUALMENTE LOS GNRH-A EN EL TRATAMIENTO DEL MIOMA?**

Una vez individualizado cada caso, según las características de la paciente y la patología que produce el mioma, podrían ser adscritas a varios subgrupos de tratamiento:

##### **1.4.6.1.- TRATAMIENTO PREVIO A CIRUGÍA PROGRAMADA, (TRATAMIENTO A CORTO PLAZO)**

**a) Histerectomía.** Tratamiento corto (2-3 meses) hasta conseguir la rápida reducción del mioma. Las ventajas que este protocolo reporta son múltiples:

- Menor dificultad quirúrgica, sobre todo en grandes miomas o de localización ístmica o lateral.
- Menor pérdida de sangre intraoperatoria, con un 33 a 50% menos<sup>103,113</sup>, y como consecuencia,
- Menor índice de transfusiones, con reducción de todos los inconvenientes que de esto se pueden derivar<sup>4,6,10</sup>.
- Mejora del hemograma previo a cirugía<sup>106,113,115,118,152</sup>.
- Permite la transformación a miomectomía
- Permite la conversión a histerectomía vaginal, o histerectomía vaginal asistida por laparoscopia, beneficiándose de las ventajas que esta técnica reporta (reduce a la mitad la morbilidad, menor estancia hospitalaria, evita cicatriz etc.)<sup>7</sup>
- Permite incisión de Pfannestield.
- Menor índice de agresiones a uréter y vejiga.
- Como tratamiento previo sintomático en largas listas de espera quirúrgica

También pueden señalarse algunos **inconvenientes**, como pueden ser:

- Retraso en el diagnóstico anatómico-patológico
- Posibilidad de estar tratando un diagnóstico incorrecto, en el hipotético caso de un leiomioma. Por ello, en todos los casos en que el mioma no se reduzca, o que, incluso aumente de tamaño, es necesario profundizar en el diagnóstico<sup>153,154</sup>.

**b) Como tratamiento previo a miomectomía**<sup>2,101,112,7115,155,156</sup>. Permite:

- Mejor abordaje del mioma tanto por laparotomía como por laparoscopia y ablación quirúrgica o mediante láser Nd YAG<sup>112,115</sup>.
- Mínima pérdida de sangre, hasta un 30% menos<sup>156</sup> y como consecuencia:
- Menor índice de adherencias post-cirugía y mejor recuperación de la fertilidad.

Como inconvenientes podemos citar:

- Mayor índice de recidivas de miomas, tras miomectomía, (4-30%)<sup>107,157</sup>. Los miomas pueden ser tan pequeños después del tratamiento, que resulten ilocalizables en el acto quirúrgico, pudiendo recidivar posteriormente.

Algunos autores encuentran una mayor dificultad para la enucleación del mioma tratado con GnRH-a<sup>112</sup>.

**c) En mioma intramural o submucoso**, permite:

- Mayor facilidad de abordaje para la ablación por histeroscopia (resectoscopia por asa térmica o láser Nd YAG), tras la reducción del mioma y la consiguiente atrofia del endometrio<sup>112,152</sup>
- Reducción de la vascularización y consiguiente menor sangrado. Donnez<sup>112,152</sup> refiere un 66% de embarazos en mujeres previamente estériles por esta causa.

Tanto la miomectomía como la resectoscopia, permiten un mejor manejo del problema, con menor índice de adherencias y mejor recuperación de la fertilidad en aquellas mujeres previamente estériles por esta causa.

#### **1.4.6.2- TRATAMIENTO ESPECÍFICO DE LA ESTERILIDAD.**

Existe una situación, en caso de miomas cornuales, que ocasiona la obstrucción tubárica por compresión extrínseca. En estos casos, un tratamiento con GnRH-a, puede permitir una desobstrucción ( al menos temporal) de las trompas que facilite el embarazo, en el tiempo previo a la posible recidiva. Algunos casos con éxito han sido publicados, como la serie de Gardner y col.<sup>158</sup>.

#### **1.4.6.3.- TRATAMIENTO LARGO COMBINADO (GNRH-A MÁS THS)**

Cada vez puede tener más aplicación este tipo de protocolo a largo plazo, sobre todo en casos como p. ej.:

- Mujeres perimenopáusicas, que nos permita esperar la menopausia natural, y, por lo tanto, el no crecimiento posterior del mioma.
- Miomas escasamente sintomáticos.
- Contraindicación de cirugía o en mujeres que rechazan la cirugía.
- Mujeres jóvenes, sin hijos, que desean mantener la posibilidad de fertilidad.
- En los raros casos de metastatización de miomas. Hague<sup>159</sup> hace referencia a leiomiomas de localización pulmonar, tratados con éxito con GnRH-a. También han sido descritas miomatosis peritoneales diseminadas, miomatosis intravenosa, etc.

## **II - OBJETIVOS**

## 2- OBJETIVOS

Basandonos en todos estos estudios y hallazgos, hemos seguido un protocolo en la Unidad de Endocrinología Ginecológica Y Esterilidad del Hospital Universitario de Getafe consistente en el tratamiento médico de los miomas, previo a cirugía o como único tratamiento, mediante la supresión del eje hipotálamo-hipófisis-ovario, con análogos agonistas de la GnRH. Con este tratamiento intentamos lograr los siguientes objetivos:

1. **Objetivo principal:** Demostrar que el tratamiento médico de los miomas puede ser eficaz y definitivo en un determinado porcentaje de casos en cuanto a la reducción del tamaño del mioma, así como en la regresión de la sintomatología debida a la presencia de miomas, tanto sintomatología subjetiva (dismenorrea, dolor pélvico y/o abdominal, tensión abdominal, etc.) como la objetiva (metrorragia, hiper-polimenorrea etc.) y la normalización de los parámetros hematológicos en los casos de anemia previa por sangrado excesivo.
2. **Objetivo secundario:** Demostrar que como terapia previa a la cirugía (histerectomía, miomectomía) de los miomas va a reportar numerosas ventajas en términos de :
  - a) Perfil de la paciente al presentarse para cirugía
    - estado hematológico
    - perfil de hemorragias

- sintomatología

- b) Facilidad y tipo de incisión en cirugía (Pfannestield etc.)
- c) Transformación de la técnica quirúrgica, convirtiendo una cirugía abdominal en una cirugía vaginal o laparoscópica.
- d) Cirugía menos complicada y menor tiempo quirúrgico
- e) Menor pérdida de sangre durante la intervención y, por lo tanto menor porcentaje de transfusiones sanguíneas

### **III - MATERIAL Y MÉTODO**

### **3.- MATERIAL Y MÉTODO**

#### **3,1 MÉTODO**

##### **3,1,1.- SELECCIÓN DE PACIENTES.**

Se estudiarán prospectivamente 120 pacientes con diagnóstico previo de mioma uterino procedentes de las consultas de ginecología, esterilidad y del área de urgencias del Hospital Universitario de Getafe durante los años 1991,92,93 y 94.

##### **3.1.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.-**

- 1 Estar capacitada para dar su consentimiento informado para su participación.
- 2 Mujeres premenopáusicas, con un diagnóstico de mioma/s uterino e indicación quirúrgica (histerectomía, miomectomía)
- 3 Mujeres con las mismas condiciones que las anteriores, pero que, en principio, la cirugía está contraindicada (edad, esterilidad, deseo de gestación etc.).
- 4 Frotis cervical negativo en los 12 meses anteriores a la inclusión en el estudio.
- 5 Que no padezcan ninguna otra enfermedad concomitante.

##### **3.1.3 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.-**

- 1 Enfermedades renales, hepáticas, hematopoyéticas o endocrinas graves y cualquier otra distinta a la posible anemia debida a los miomas.
- 2 Historia de abuso de drogas y/o alcohol dentro del último año.
- 3 Embarazo o lactancia materna.
- 4 Utilización de terapia con hormonas sexuales (p. ej. contraceptivos orales, gestágenos etc.) durante los 3 meses anteriores o agonistas de la GnRH en los últimos 6 meses.

- 5 Pacientes que reciban terapia concomitante con fármacos que afecten al sangrado menstrual, como, p. ej., antifibrinolíticos y antiprostaglandinas.
- 6 Hipersensibilidad a los agonistas de la GnRH.
- 7 Cualquier afectación médica, incluyendo una concentración excesivamente baja de hemoglobina que inadecúe a la paciente para su inclusión en el estudio, por requerir un tratamiento de urgencia ( no serán incluidas en ninguno de los grupos).
- 8 Cualquier otra enfermedad concomitante (endometrio, cervix, ovario, peritoneo etc.), tanto benigna como maligna, así como la presencia de calcificaciones o zonas de degeneración en los miomas, mediante historia clínica, exploración pélvica, colposcopia, citología vaginal, ecografía pélvica, histeroscopia, biopsia endometrio etc.
- 9 Pacientes que hayan recibido transfusiones en las últimas 12 semanas.
- 10 Reciente exposición a otras drogas no señaladas y que sean objeto de investigación

### **3.2 DESARROLLO DEL ESTUDIO Y EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA**

En el momento de la inclusión, se comprobarán todos los criterios de inclusión/exclusión, para asegurar la adecuación de las pacientes. Igualmente recibirá la información amplia y suficiente sobre el estudio para poder emitir de forma oral o impresa el consentimiento informado.

#### **3.2.1 RECOGIDA DE DATOS Y VALORACIÓN DE LOS MISMOS.-**

En todos los casos será preceptivo para ser incluidas en este protocolo, la recogida de los siguientes datos:

- a- Filiación y número de historia clínica
- b.- Antecedentes personales y familiares

c.- Antecedentes médico-quirúrgicos

d.- Antecedentes obstétricos

e.- Antecedentes ginecológicos generales

- menarquía

- tipo menstrual

**f.- Antecedentes ginecológicos específicos**

- ♦ intensidad de dismenorrea con valoración subjetiva en cuatro grados; inexistente, leve, moderada o intensa
- ♦ tiempo de aparición de la dismenorrea
- ♦ intensidad de dolor pélvico con valoración subjetiva en cuatro grados: inexistente, leve, moderado o intenso
- ♦ tiempo de aparición del dolor pélvico
- ♦ intensidad de dolor abdominal difuso con valoración subjetiva en cuatro grados; inexistente, leve, moderado o intenso
- ♦ tensión abdominal con valoración subjetiva en cuatro grados; inexistente, leve, moderada o intensa
- ♦ existencia de dolor perivesical
- ♦ existencia de disuria
- ♦ hipermenorrea
- ♦ polimenorrea
- ♦ metrorragia
- ♦ oligomenorrea
- ♦ baches amenorreicos

La evaluación de los síntomas se objetivó según la tabla descrita por Biberoglu y Behrman<sup>148</sup>, atribuyendo 0, 1, 2 ó 3 puntos según la categoría de cada síntoma

<b>DOLOR PÉLVICO</b>	Severo Moderado Leve	<b>Persistente durante menstruación.</b> <b>Necesita analgésicos mayores.</b> <b>Notables molestias pélvicas.</b> <b>Ocasionales molestias pélvicas.</b>
<b>DISMENORREA</b>	Severa Moderada Leve	<b>En cama 1 o más días, incapacitación.</b> <b>En cama parte del día, pérdida ocasional del trabajo.</b> <b>Pérdida eficiencia en el trabajo.</b>
<b>TENSIÓN ABDOMINAL</b>	Severa Moderada Leve	<b>Imposibilida de palpar por la tensión.</b> <b>Tensión excesiva en palpación</b> <b>Mínima tensión en palpación</b>
<b>DISPAREUNIA</b>	Severa Moderada Leve	<b>Difícil coito por dolor.</b> <b>Coito doloroso.</b> <b>Molestias tolerables.</b>

g.- Motivo de la consulta

h.- Exploración general

i.- Exploración ginecológica con atención especial a:

- tamaño, forma, consistencia y movilidad uterina

- masa anexial

- dolor a movilización del útero.

j.- Controles analíticos; hemograma, (especialmente hemoglobina, hematocrito hematies y leucocitos) bioquímica, y hormonal

k.- Ecografía abdominal y transvaginal, con cálculo del volumen uterino y de mioma/s.

El volumen del útero y mioma/s será determinado midiendo, de la forma más precisa posible, mediante ecografía abdominal y/o vaginal, los diámetros longitudinal (l), transverso (t) y antero-posterior (a), y aplicando la fórmula del elipsoide  $\frac{4}{3}$  de  $\pi \times R1 \times R2 \times R3$ , o lo que es lo mismo,  $0.5236 \times Dl \times Dt \times Da$ .

l.- Igualmente se determina por doppler pulsado, y a partir del año 1993, por **doppler color** el **mapa color** y los índices de resistencia (IR) de arterias uterinas, intratumorales y peritumorales.

m.-Histeroscopia con biopsia de endometrio y/o legrado biopsia en los casos de sangrado y control ecográfico endometrial anómalo (irregular, pólipo o mayor de 8 mm.), para exclusión si procede.

### 3.2.2 COMPOSICIÓN DE LOS GRUPOS

El grupo de estudio se formará con todas las enfermas con diagnóstico previo de mioma/s confirmados por los distintos medios diagnósticos. Aquellas pacientes cuya indicación "ad inicum" era quirúrgica (histerectomía, miomectomía), serán distribuidas de forma aleatoria y estrictamente secuencial a medida que vayan siendo incorporadas al estudio, en dos grupos:

**Grupo A.-** Pacientes que pasan a tratamiento médico con análogos agonistas de la GnRH en formulación depot, como más adelante se especificará. Según la evolución posterior, pasarán a tratamiento quirúrgico o seguimiento, en función de sus características (edad, sintomatología, esterilidad etc.), aunque, según la evolución, esta indicación podía ser cambiada en uno u otro sentido, pudiendo indicarse una segunda fase de tratamiento si se considera conveniente.

**Grupo B.-** Pacientes que pasan directamente a tratamiento quirúrgico y que nos servirá como población control en determinados parámetros durante el

tiempo de espera para cirugía, (modificaciones del mioma, parámetros hematológicos, sangrado quirúrgico, parámetros de morbilidad, cambios histológicos de útero y miomas, etc.). Para ello, estas pacientes del grupo B que presenten hiper-polimenorrea y/o metrorragias, con valores hematológicos bajos, serán tratadas durante el tiempo de lista de espera con gestágenos y hierro como más adelante se especificará.

Aquellas pacientes en las que la indicación quirúrgica no es aconsejable (edad, nuligestas, estériles, asintomáticas, etc.) son incluidas directamente en el grupo A.

Una vez asignadas a uno de los grupos, esta asignación será definitiva, es decir, en el caso de que alguna paciente, por deseo propio o por cualquier otro tipo de indicación, sea cambiada de grupo, serán consideradas hasta ese momento dichas circunstancias, pero, en ningún caso pasará a integrarse como un número de estudio en el grupo de destino final.

Antes de la inclusión en el grupo de tratamiento médico se procerá a explicar a las enfermas la naturaleza de su enfermedad, así como el objetivo del tratamiento y la obtención de su consentimiento informado, quedando citadas para su seguimiento en la Unidad de Endocrinología Ginecológica.

Al comienzo del estudio se completará la historia clínica según las hojas de protocolo y se recogerán todos los datos de filiación, antecedentes familiares y personales (médicos, quirúrgicos, obstétricos y ginecológicos) haciendo especial hincapié en los previamente reseñados.

Se practicará nueva exploración ginecológica así como nueva exploración ecográfica con medición precisa del volumen de útero y mioma/s según la fórmula del elipsoide descrita anteriormente, realizada esta por el ecografista que se encargará de todo el seguimiento.

Se solicitará hemograma, bioquímica sanguínea, análisis de orina y control hormonal pre-tratamiento solicitando valores basales en el 5º día del ciclo de FSH, LH, estradiol ( $E_2$ ) testosterona total ( $T_t$ ) y libre ( $T_l$ ), D-4-androstendiona, sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S), prolactina (PRL) y hormonas tiroideas (TSH,  $T_3$ ,  $T_4$  libre y  $T_4$  total).

### **3.2.3 PROTOCOLO DE TRATAMIENTO.-**

Efectuado todo esto, se procederá a instaurar el tratamiento, que, según los grupos consistirá en:

Grupo A; una dosis depot de 3.75 mg. de un análogo agonista de GnRH vía intramuscular (microesferas), o una dosis depot de 3.6 mg. administrada por vía subcutánea (en el caso de presentación en forma de implantes), administradas cada 28 días durante 3 ciclos, que según la evolución podría ser ampliado hasta un máximo de 6 ciclos. La primera dosis se administrará entre los 8 y 10 días previos a la menstruación siguiente (segunda fase del ciclo), con el fin de hacerla coincidir con el efecto medicamentoso hormonal (sangrado por privación), y minimizar en lo posible el fenómeno de "flare up".

Grupo B; aquellas mujeres que presenten hiper-polimenorrea y/o metrorragias, con valores de hemoglobina y hematocrito bajos, recibirán durante el tiempo de lista de espera un tratamiento médico consistente en:

- a- Dydrogesterona 20 mg./día, los días 15 a 26 de cada ciclo, o acetato de medroxiprogesterona 10 mg../día con la misma cadencia que el anterior.
- b- Hierro, en forma de sulfato ferroso 525 mg./12 horas, durante el tiempo de espera.

#### **3.2.4. ESTRUCTURACIÓN DE LAS VISITAS.-**

Como control de tratamiento se repetirán todos los pasos exploratorios iniciales, así como la recogida de datos sobre evolución de la sintomatología, tolerancia al tratamiento y posibles efectos secundarios imputables a la acción específica de los GnRH-a, realizando las sucesivas visitas planificadas en número y tiempo a las 2, 4, 8 y 12, semanas . Si continuara en tratamiento, hasta un máximo de seis ciclos según datos objetivos y subjetivos de mejoría progresiva, las visitas se sucederán cada 4 semanas .

#### **3.2.5. EVALUACIONES SUBJETIVAS Y OBJETIVAS .--**

Para registrar la sintomatología subjetiva atribuible a la presencia de los miomas (dolor pélvico, tensión abdominal etc..), así como la frecuencia y severidad de la hemorragia vaginal, se emplearán durante el estudio unas tarjetas de registro diario que actuarán como recordatorio para la paciente. Los datos de la tarjeta serán resumidos en la historia en cada visita. Los distintos síntomas clínicos serán registrados como ausente, leve, moderado o severo y los datos de la hemorragia

vaginal serán resumidos según el número de episodios de hemorragia y el número de días sin hemorragia, *spotting*, promedio y grado de hemorragia.

En la tabla adjunta se muestra el tipo de cuadernillo que se entrega a las pacientes en cada visita durante el estudio.

Cuadernillo-registro diario de <u>sintomatología</u> (a rellenar por la paciente).					
SEMANAS DIA		1	2	3	4
<u>DIA</u>					
<b>SANGRADO VAGINAL</b>	<b>0 - Ninguno</b>				
	<b>1 - Mancha</b>				
	<b>2 - Mediano</b>				
	<b>3 - Fuerte</b>				
<b>DOLOR PÉLVICO</b>	<b>0 - Ninguno</b>				
	<b>1 - Medio</b>				
	<b>2 - Moderado</b>				
	<b>3 - Severo</b>				
<b>TENSIÓN ABDOMEN</b>	<b>0 - Ninguno</b>				
	<b>1 - Medio</b>				
	<b>2 - Moderado</b>				
	<b>3 - Severo</b>				
<b>VISITA MÉDICA</b>					

Igualmente se registrarán todas aquellas reacciones adversas que pudieran presentarse, entendiendo como reacción adversa cualquier cambio lesivo en el estado de la paciente que surja posterior al inicio del tratamiento y durante el

mismo. Se incluirá una descripción del efecto, gravedad, duración, así como la acción tomada en su resolución y el resultado de la misma, haciendo una valoración de la posible relación causal con el tratamiento administrado.

Se valorarán y anotarán los efectos secundarios imputables a la acción específica de los análogos de GnRH, tales como los derivados de la situación de hipogonadismo hipogonadotropo y supresión estrogénica (sofocos, sudoración, sequedad de vagina, dispareunia, disminución de mamas, alteraciones de la libido, ansiedad, depresión, cambios ponderales, mio-artralgias etc.)

En los casos en que las pacientes sean destinadas directamente a cirugía, esta se realizará entre las 3 y 5 semanas posteriores al último depot administrado. Cuando en mujeres a las que se ha intentado sólo un tratamiento médico, pero que, por recidiva del tumor, sintomatología y/o metorragia, sea indicada cirugía, esta se llevará a cabo en el momento más conveniente.

En el día anterior a la cirugía se practicará una visita con registro de los mismos parámetros que en las anteriores.

En la intervención quirúrgica se pedirá al cirujano que:

- a) registre el tipo de cirugía (histerectomía abdominal, vaginal o vaginal asistida por laparoscopia ,total o subtotal, miomectomía simple o múltiple) efectuado, y el tipo de incisión utilizado (transversal, longitudinal), documentando los motivos por los que se elige el tipo de incisión (cicatriz anterior, tamaño útero, obesidad etc.). Realización o no de ooforectomía etc.

- b) evalúe el grado de dificultad de la intervención como procedimiento rutinario en, más, igual o menos difícil de lo normal, y registre los motivos de cualquier dificultad (tamaño y localización de los miomas, presencia de endometriosis, adherencias, cirugía uterina previa - miomectomía, cesárea anterior-, hemorragia excesiva). La cirugía deberá ser realizada por un cirujano experimentado en las técnicas de histerectomía, para lo cual se conformarán dos equipos homogéneos que se encargarán de todas las intervenciones quirúrgicas.
- c) registre la duración de la operación, contada desde la primera incisión hasta el último punto de cierre.
- d) valore la pérdida de sangre operatoria, midiendo el peso de gasas y compresas y el volumen de cualquier sangre recogida en recipientes, como frascos de aspiración, menos el volumen del líquido utilizado en irrigación. El peso de las gasas y compresas debe corregirse frente al peso pareado de elementos secos. Se considerará que un gramo de sangre recogida en una gasa es equivalente a 1 mL. de sangre. Este método de evaluación se ha validado en pacientes midiendo la pérdida total de sangre (en sangrado menstrual) según el método de absorción espectrofotométrica de la hematina alcalina (Hallberg y Nilsson, 1964)<sup>149</sup>, correlacionandolo con las mediciones del peso de las gasas más el volumen de sangre.

En la post-cirugía inmediata se registrarán igualmente las pérdidas sanguíneas que se produzcan así como la presencia de cualquier hematoma de la herida post-cirugía

Se realizará nueva valoración analítica (hematología y bioquímica ) a las 48 horas de la intervención, con especial atención a los valores de hemoglobina y hematocrito.

Se registrará el intervalo de tiempo entre la intervención quirúrgica y el alta de la paciente.

La valoración de alta definitiva, con recopilación de todos los datos, se realizará a las 12 semanas del alta, independientemente de que en este tiempo haya sido vista en alguna otra ocasión.

En el grupo A que no pasan a cirugía, al finalizar el tratamiento (tomamos como final del tratamiento al cumplirse 28 días después de la última inyección) haremos revisiones a 1 mes, 3 meses, 6 meses y, posteriormente, cada 6 meses, tomando los siguientes datos:

**a.- Evolución de la sintomatología**

**b.- Persistencia o regresión de los efectos secundarios**

**c.- Exploración clínico-ginecológica**

**d.- Controles analíticos; hemograma y bioquímica, con especial atención al hemograma.**

**e.- Ecografía abdominal y transvaginal**

A los 18 meses del fin del tratamiento se realizará una nueva visita con exploración ginecológica rutinaria, valoración objetiva final de la evolución sintomática por medio de la tabla de Biberoglu antes mencionada, controles analíticos, ecografía transvaginal y valoración final de resultados, aunque las pacientes continúen con un seguimiento "sine die", atendiendo especialmente a la recuperación de la menstruación, reaparición de los síntomas (sobre todo las metrorragias) y recidiva del mioma.

El calendario de evaluaciones se presenta en las tablas de las dos páginas siguientes, según que las pacientes sean del grupo de seguimiento médico o tratamiento quirúrgico.:

### **3.2.6. RETIRADA DEL PROTOCOLO.-**

Se retirará a las pacientes del protocolo por cualquiera de las siguientes razones:

- a- Paciente con riesgo, debido a discordancia con los criterios de selección.
- b- Reacción adversa grave
- c- Paciente incapaz de continuar o no dispuesta a continuar (abandonos)
- d- Por considerar que es preferible que la paciente no continúe
- e- Retorno o empeoramiento de los síntomas que precisen cambiar el tratamiento durante el ensayo.

Calendario de evaluaciones (Grupo de cirugía)

SEMANAS	0	4	8	12	CIRUGÍA	ALTA		
Consentimiento informado	*							
Historia médica/cambios	*	*	*	*				*
Administración depot	*	*	*					
<b>OBJETIVAS</b>								
Altura	*							
Peso	*			*				
Tensión arterial	*	*	*	*				
Ecografía	*	*	*	*				
Cirugía/Post-cirugía					*	*	*	*
<b>SUBJETIVAS</b>								
Puntuación síntomas	*	*	*	*				
Detalles menstruación	*	*	*	*				*
Tolerancia tratamiento		*	*	*				
Efectos secundarios		*	*	*				
Hematoma herida							*	
Necesidad tratamiento hierro							*	*
<b>LABORATORIO</b>								
Hematología	*	*	*	*	*		*	*
Bioquímica	*	*	*	*	*		*	*
Endocrinología	*	*	*	*				
<b>OTRAS VALORACIONES</b>								
Transfusión sanguínea					*	*	*	
Sangrado quirúrgico						*		
Dificultad quirúrgica						*		
Estancia hospitalaria							*	

Calendario de evaluaciones (grupo tratamiento)

	SEMANAS				SEGUIMIENTO POST-TTO			
	0	4	8	12	5	6	7	8
Consentimiento informado	*							
Historia médica/cambios	*	*	*	*	*	*	*	*
Administración depot	*	*	*					
<b>OBJETIVAS</b>								
Altura	*							
Peso	*			*				*
Tensión arterial	*	*	*	*	*	*	*	*
Ecografía	*	*	*	*	*	*	*	*
<b>SUBJETIVAS</b>								
Puntuación síntomas	*	*	*	*	*	*	*	*
Detalles menstruación	*	*	*	*	*	*	*	*
Tolerancia tratamiento		*	*	*				
Efectos secundarios		*	*	*	*			
Recuperación menstruación/tipo						*	*	*
Recuperación síntomas					*	*	*	*
Recidiva mioma						*	*	*
<b>LABORATORIO</b>								
Hematología	*	*	*	*		*	*	*
Bioquímica	*	*	*	*		*	*	*
Endocrinología	*	*	*	*		*		
<b>OTRAS VALORACIONES</b>								
Cirugía posterior						*		
Nuevo ciclo tratamiento								*
Menopausia								*
Embarazo								*

### 3.3.- CARACTERÍSTICAS DE LAS PACIENTES

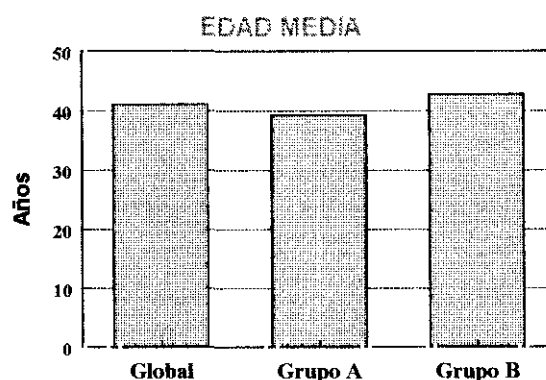
Cincuenta mujeres (50) diagnosticadas de mioma y con indicación quirúrgica, fueron destinadas de forma aleatoria al grupo A, y otras 10 mujeres con mioma en las que la indicación quirúrgica no era de primera elección, por edad, esterilidad, o necesidad de conservar la fertilidad, fueron dirigidas al grupo A, iniciándose este grupo con sesenta mujeres, mientras que sesenta pacientes con indicación quirúrgica pasan de forma aleatoria a tratamiento quirúrgico constituyendo el grupo B que nos servirá como grupo control. Estas enfermas procedían de nuestra área sanitaria (Área 10 de Madrid).

En el grupo A, dos pacientes son excluidas por rechazo al tratamiento y otra por pérdida de seguimiento, quedando constituido el grupo por 57 pacientes. En el grupo B, tres pacientes son excluidas por pérdida de seguimiento, quedando constituido el grupo final por 57 pacientes, de las que 44 presentaban hiper-polimenorrea y/o metrorragia, por lo que reciben tratamiento con gestágenos y hierro tal como se ha especificado anteriormente y constituyendo el grupo comparativo con el grupo A para la valoración de los parámetros hematológicos síntomas clínicos y modificación de los miomas.

Distribución de pacientes en grupos de tratamiento.		
TRATAMIENTO	Grupo A	Grupo B
GnRH-a	57	0
Ninguno	0	13
Gestágenos+ Fe	0	44
<b>Total</b>	<b>57</b>	<b>57</b>

**3,3,1.- EDAD, MENARQUIA Y PARIDAD.**

La edad media fue de  $40.99 \pm 6.84$  años, (23-52). En el grupo A se situó en  $39.22 \pm 8.30$  años (23-51), mientras que en el grupo B (grupo control) fue de  $42.78 \pm 4.33$  años (32-52). Esta diferencia entre los dos grupos se da en función de las 10 mujeres que, por corta edad o esterilidad, entraron directamente a formar parte del grupo A

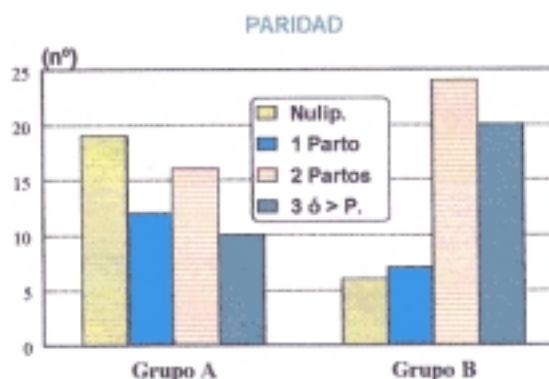


	<b>Edad Media</b>	<b>Mínimo-Máximo</b>
<b>Global</b>	<b><math>40.99 \pm 6.84</math></b>	<b>(23-52)</b>
<b>Grupo A</b>	<b><math>39.22 \pm 8.30</math></b>	<b>(23-51)</b>
<b>Grupo B</b>	<b><math>42.78 \pm 4.33</math></b>	<b>(32-52)</b>

La edad de la menarquia fue de  $12.53 \pm 0.99$  años, no existiendo diferencias significativas entre los dos grupos: grupo A  $12.44 \pm 1.04$  (11-15) y grupo B  $12.63 \pm 0.93$  (10-14).

	<b>Menarquia</b>	<b>Mínimo-Máximo</b>
<b>Global</b>	<b><math>12.53 \pm 0.99</math></b>	<b>(10-15)</b>
<b>Grupo A</b>	<b><math>12.44 \pm 1.04</math></b>	<b>(11-15)</b>
<b>Grupo B</b>	<b><math>12.63 \pm 0.93</math></b>	<b>(10-14)</b>

La media de partos fue de  $1.76 \pm 1.32$ , con diferencias casi significativas entre los dos grupos, ( $p < 0.1$ ) por la misma razón que la edad: grupo A  $1.31 \pm 1.2$  (0-5) y grupo B  $2.2 \pm 1.28$  (0-5). La distribución por paridad se representa en la tabla y figura siguientes:



PARIDAD	Grupo A	Grupo B
Nulípara	19	6
1 parto	12	7
2 partos	16	24
3 ó más partos	10	20
<b>Total</b>	<b>57</b>	<b>57</b>

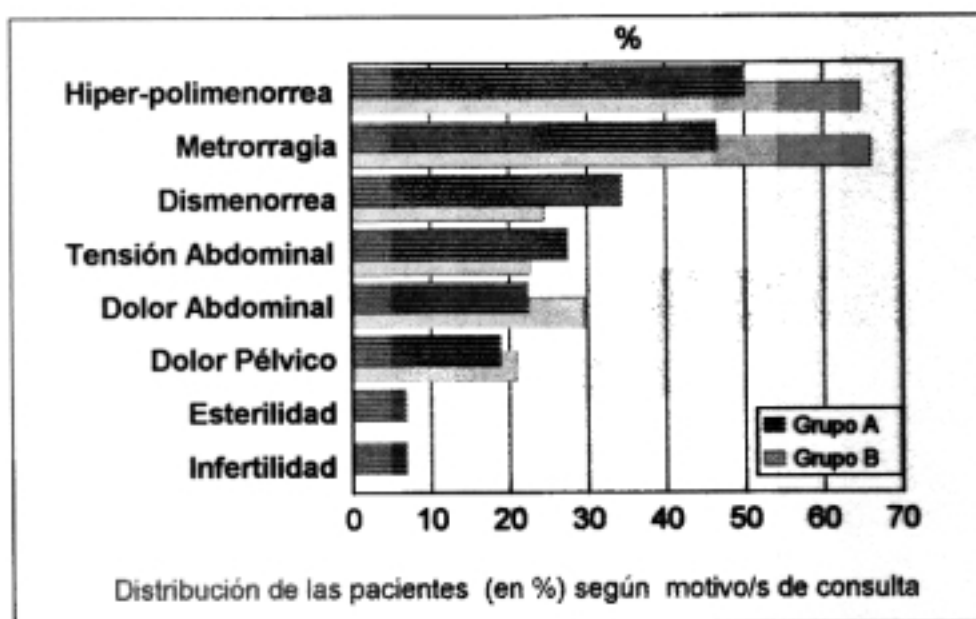
El número de abortos resultaba con diferencias significativas entre grupos ( $p < 0.05$ ) por la inclusión de 4 mujeres con abortos de repetición en el grupo A. La media global era de 0.3, que para el grupo A era  $0.41 \pm 0.83$  (0-4) y para el grupo B  $0.19 \pm 0.51$  (0-2).

	Media Abortos	Mínimo-Máximo
<b>Grupo A</b>	<b><math>0.41 \pm 0.83</math></b>	<b>(0-4)</b>
<b>Grupo B</b>	<b><math>0.19 \pm 0.51</math></b>	<b>(0-2)</b>

**3,3,2.- MOTIVO/S DE CONSULTA:**

En cuanto al motivo o motivos por los que las mujeres acuden a consulta, se especifican en las siguientes tablas y que son, para el grupo A: hiper-polimenorrea 29 casos (50.8 %), metrorragia 27 casos (47.3 %), dismenorrea 20 (35%), tensión abdominal 16 (28%). dolor abdominal 13 (22.8%), dolor pélvico 11 (19.2 %), esterilidad 4 (7 %), infertilidad (abortos de repetición) 4 (7 %). En el grupo B, los síntomas por los que acuden a consulta son: hiper-polimenorrea 37 (64.9 %), metrorragia 36 (66.1 %), dismenorrea 14 (24.5%), tensión abdominal 13 (22.8 %), dolor abdominal 17 (29.8 %), dolor pélvico 12 (21 %),

	Grupo A		Grupo B	
	Número	%	Número	%
<b>Hiper-Polimenorrea</b>	<b>29</b>	<b>50.8</b>	<b>37</b>	<b>64.9</b>
<b>Metrorragia</b>	<b>27</b>	<b>47.3</b>	<b>36</b>	<b>66.1</b>
<b>Dismenorrea</b>	<b>20</b>	<b>35</b>	<b>14</b>	<b>24.5</b>
<b>Tensión Abdominal</b>	<b>16</b>	<b>28</b>	<b>13</b>	<b>22.8</b>
<b>Dolor Abdominal</b>	<b>13</b>	<b>22.8</b>	<b>17</b>	<b>29.8</b>
<b>Dolor Pélvico</b>	<b>11</b>	<b>19.2</b>	<b>12</b>	<b>21</b>
<b>Esterilidad</b>	<b>4</b>	<b>7</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Infertilidad</b>	<b>4</b>	<b>7</b>	<b>0</b>	<b>0</b>



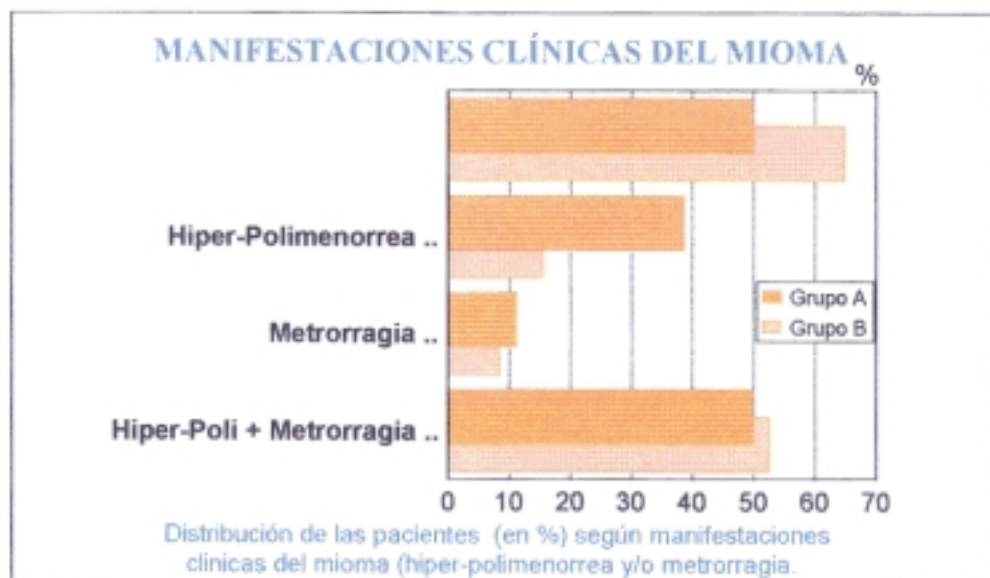
**3.3.3.- MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL MIOMA**

En cuanto a la sintomatología derivada directamente de la presencia de los miomas todas las mujeres tenían, al menos, uno de los síntomas siguientes, que se distribuye, en número e intensidad, en las proporciones:

**3.3.3.1.- HIPER-POLIMENORREA Y/O METRORRAGIA en grupo A 44 casos (77.2 %)**  
 (hiper-polimenorrea sólo, 17 -38.6%-, metrorragia sólo, 5 -11.3 %-, hiper-polimenorrea mas metrorragia, 22 -50 %-). Para el grupo control fue de 44 casos (77.19 %) (hiper-polimenorrea solo, 9 -20.45 %-, metrorragia solo, 5 -11.36%-, hiper-polimenorrea más metrorragia, 30 -68.18 %-)

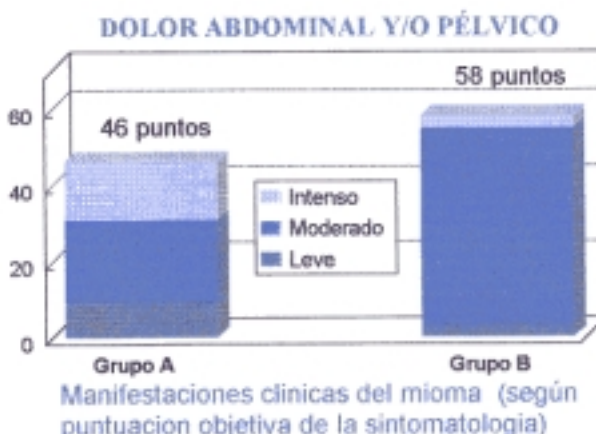
	Grupo A		Grupo B	
	Número	%	Número	%
<b>Global</b>	<b>44</b>	<b>77.2</b>	<b>44</b>	<b>77.2</b>

<b>Hiper-Polimenorrea</b>	<b>17</b>	<b>38.6</b>	<b>9</b>	<b>15.7</b>
<b>Metrorragia</b>	<b>5</b>	<b>11.3</b>	<b>5</b>	<b>8.7</b>
<b>H-Polim. + Metrorragia</b>	<b>22</b>	<b>50</b>	<b>30</b>	<b>52.6</b>



**3,3,3,2.- DOLOR ABDOMINAL Y/O PÉLVICO:** para el grupo A en 25 mujeres (43.8 %) y para el grupo B 30 mujeres (52.6 %). La intensidad del dolor y puntuación objetiva queda reflejada en la tabla y figura siguientes, representando en total 46 puntos para el grupo A y 58 para el grupo B:

	Grupo A		Grupo B	
	Num.	Puntos	Num.	Puntos
No	32	0	27	0
Leve	9	9	3	3
Moderado	11	22	26	52
Intenso	5	15	1	3
<b>Total</b>	<b>57</b>	<b>46</b>	<b>57</b>	<b>58</b>



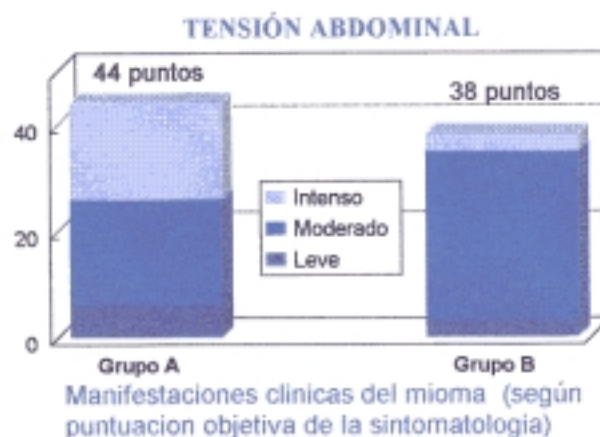
**3.3.3.3.- DISMENORREA:** En el grupo A, se da en 26 mujeres (45.6 %) y para el grupo control en 20 casos (35 %). la distribución por intensidad objetivada según puntos, supone 62 y 44 puntos respectivamente para grupo A y B. Se representa en figura aneja y



	Grupo A		Grupo B	
	Num.	Puntos	Num.	Puntos
No	31	0	37	0
Leve	2	2	1	1
Moderada	12	24	14	28
Intensa	12	36	5	15
<b>Total</b>	<b>57</b>	<b>62</b>	<b>57</b>	<b>44</b>

**3.3.3.4.- TENSIÓN ABDOMINAL:** En

el grupo A se encuentra en 22 casos (38.6%), siendo para el grupo B de 20 casos (35 %), cuya distribución por intensidad se representa en esta tabla y figura: (44 puntos para grupo A y 38 puntos para grupo B)



	Grupo A		Grupo B	
	Num.	Puntos	Num.	Puntos
<b>No</b>	35	0	37	0
<b>Leve</b>	6	6	3	3
<b>Moderada</b>	10	20	16	32
<b>Intensa</b>	6	18	1	3
<b>Total</b>	58	44	57	38

**3.3.4.- PARÁMETROS ANALÍTICOS PREVIOS.-**

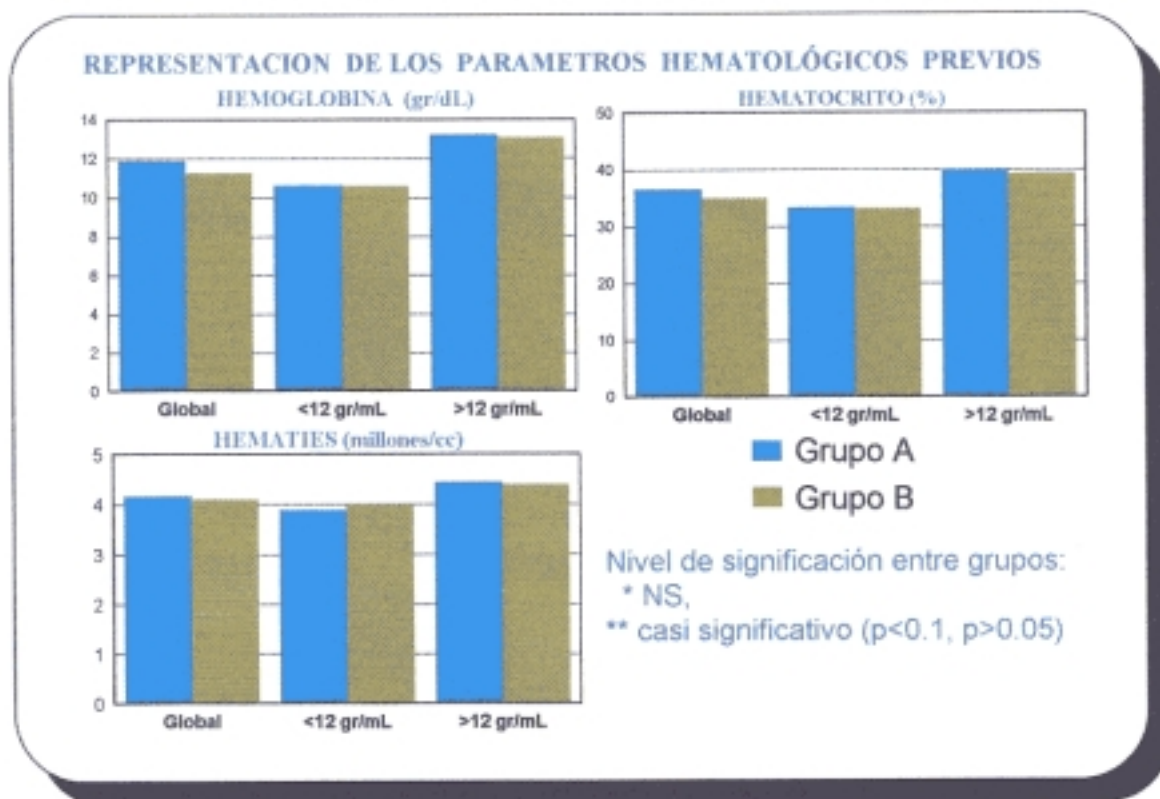
**3.3.4.1.- HEMOGRAMA:** Los parámetros hematológicos, hemoglobina (Hb), hematocrito (Hcto) y hematíes (Hemat.), además de sus valores medios globales, haremos dos subgrupos en función de que la hemoglobina sea < ó > de 12 mgr/mL, para ser procesados en función de estos valores, en el capítulo de resultados. Los valores medios se expresan en la tabla y figura siguientes:

Valores de los parámetros hematológicos previos: hemoglobina, hematocrito, hematies

	Grupo A		Grupo B		S.E.
	Nº	Media	Nº	Media	
<b>Hb (global)</b>	57	11.89+-1.65	57	11.23+-1.611	p<0.05
<b>Hb &lt; 12</b>	28	10.58+-1.2	27	10.51+-1.28	N S
<b>Hb &gt; 12</b>	29	13.2+-0.73	30	13+-0.72	N S

<b>Hcto (global)</b>	57	36.46+-4.28	57	34.82+-4.27	p<0.05
<b>Hcto con Hb &lt; 12</b>	28	33.24+-3.55	27	33.09+-3.59	N S
<b>Hcto con Hb &gt; 12</b>	29	39.67+-1.81	30	39.07+-2.5	N S

<b>Hemat. (global)</b>	57	4.15+-0.4	57	4.07+-0.45	N S
<b>Hemat. con Hb &lt; 12</b>	28	3.87+-0.32	27	3.94+-0.42	N S
<b>Hemat. con Hb &gt; 12</b>	29	4.43+-0.25	30	4.37+-0.41	N S



**3.3.4.2.- DETERMINACIONES HORMONALES.** Las determinaciones hormonales en el grupo A, se realizaron en el estadio precoz de la fase proliferativa (día 5º del ciclo) y los valores medios se expresan en la tabla siguiente:

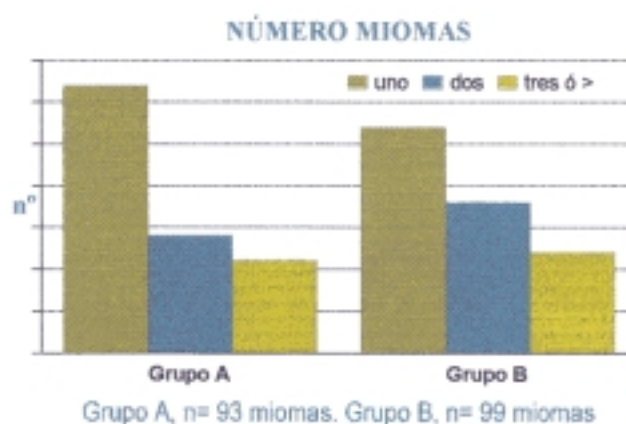
<b>Valores hormonales en grupo A</b>	
<b>FSH (mUI/mL)</b>	<b>8</b>
<b>LH (mUI/mL)</b>	<b>9.2</b>
<b>17-β-estradiol (pg/mL)</b>	<b>119</b>
<b>Tesosterona Total (ng/100 mL)</b>	<b>61.2</b>
<b>Testosterona Libre (pg/mL)</b>	<b>1.4</b>
<b>Androstendiona (ng/mL)</b>	<b>2.3</b>
<b>DHEA-s (ng/ml)</b>	<b>3.074</b>
<b>Prolactina (ng/mL)</b>	<b>12.3</b>
<b>T3 (μgr/100 mL)</b>	<b>1.3</b>
<b>T4 (μgr/100 mL)</b>	<b>7.9</b>

**3,3,5.- CARACTERÍSTICAS DE LOS MIOMAS**

La distribución en ambos grupos según las características de los miomas, es la siguiente:

**3,3,5,1.- NÚMERO DE MIOMAS:**

El número total de miomas es de 93 para el grupo A y de 99 para el grupo B (NS). La distribución según el número de miomas, se expresa en la tabla y figura siguientes, no existiendo diferencias significativas en ninguno de los parámetros entre grupos: 32 mujeres del grupo A frente a 27 mujeres del grupo B

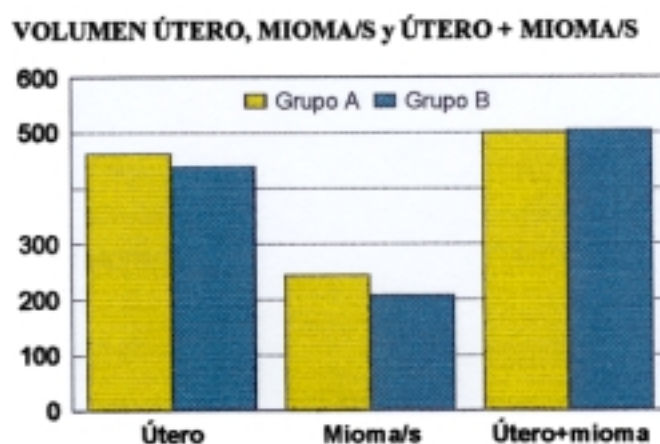


presentaban un sólo mioma; dos miomas tenían 14 mujeres frente a 18 del grupo B, tres o más miomas presentaban 11 frente a 12 mujeres.

<b>DISTRIBUCIÓN MIOMAS SEGÚN NÚMERO</b>				
	<b>Grupo A (n=57)</b>		<b>Grupo B (n=57)</b>	
	<b>n° mujeres</b>	<b>n° miomas</b>	<b>n° mujeres</b>	<b>n° miomas</b>
<b>Un sólo mioma</b>	32	32	27	27
<b>Dos miomas</b>	14	28	18	36
<b>Tres o más miomas</b>	11	33	12	36
<b>Total</b>	<b>57</b>	<b>93</b>	<b>57</b>	<b>99</b>

**3,3,5,2.- VOLUMEN ÚTERO Y MIOMAS:**

Para el grupo A, el volumen medio del útero era de 462.69 c.c. (54.9-3732.2), mientras que en el grupo B era de 438.18 cc (86-2042). El volumen medio de mioma/s era de 242.96 cc (3.53-2412.7) para el grupo A, y de 206.88 cc (7.25-1436.75) para el grupo B. El volumen total del útero más mioma/s, cuando por la localización (subserosa) de los miomas, estos volúmenes podían ser independizados, alcanzó los 500.06 cc (80.9-3732 c.c.) en el grupo A, mientras que en el grupo B era de 503.72 cc (114.64-2042). Ninguno de estos parámetros presentó diferencias significativas entre grupos, como se observa en la figura adjunta y tabla siguiente.



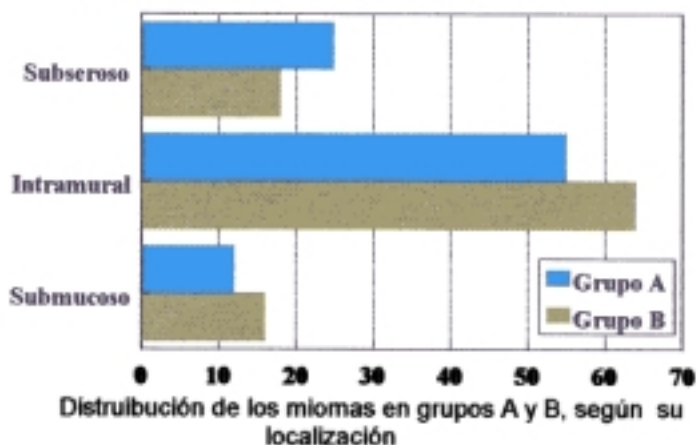
**DISTRIBUCIÓN SEGUN VOLUMEN DE LOS MIOMAS**

	<b>Grupo A</b>	<b>Grupo B</b>
< 65 cc	52	62
65 cc a 265 cc	31	21
> 265 cc	10	16
<b>Total</b>	<b>93</b>	<b>99</b>
	(NS) para ningún parámetro	

**3,3,5,4.- LOCALIZACIÓN DE LOS MIOMAS:**

Por su localización, los miomas los clasificamos en subserosos, intramurales y submucosos. En función de esta localización, al grupo A correspondían: 25 subserosos, 55 intramurales y 12 submucosos, mientras que en el grupo B, la distribución era de 18, 64 y 16 respectivamente, tal como se representa en la figura y tabla siguientes:

**LOCALIZACIÓN DE LOS MIOMAS**



**DISTRIBUCIÓN SEGUN LOCALIZACIÓN DE MIOMAS**

	<b>Grupo A</b>	<b>Grupo B</b>
<b>Subseroso</b>	<b>25</b>	<b>19</b>
<b>Intramural</b>	<b>56</b>	<b>64</b>
<b>Submucoso</b>	<b>12</b>	<b>16</b>
<b>Total</b>	<b>93</b>	<b>99</b>
	(NS) para ningun parámetro	

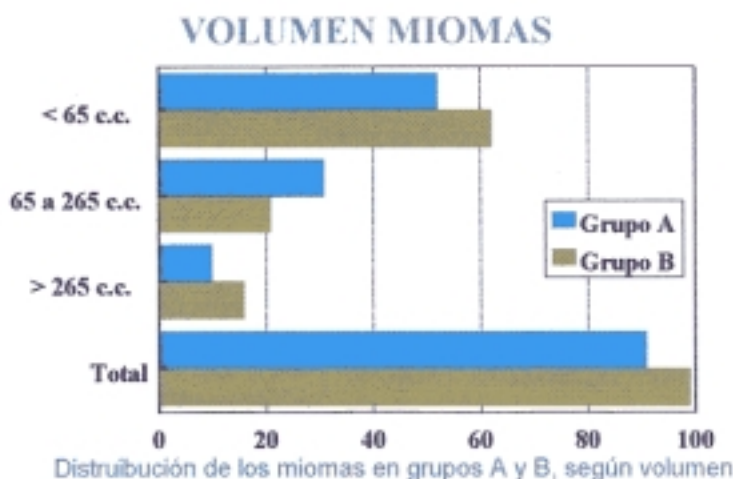
<b>DISTRIBUCIÓN POR VOLUMEN DE ÚTERO, MIOMA/S Y ÚTERO + MIOMA/S</b>				
	<b>Grupo A</b>		<b>Grupo B</b>	
	<b>Volumen (cc) ± DS</b>	<b>Min-Máx</b>	<b>Volumen (cc) ± DS</b>	<b>Min-Máx</b>
<b>Útero</b>	426.6 ± 642	54.9-3732.2	438.1 ± 385.2	86.03-2042
<b>Mioma/s</b>	242.96 ± 299.8	3.53-2412.7	206.8 ± 252.9	7.25-1436.7
<b>Útero + Mioma</b>	500 ± 639.3	80.9-3732	503.7 ± 425.8	114.6-2042
(NS) entre grupos en ninguno de los parámetros				

**3,3,5,3.- DISTRIBUCIÓN SEGÚN EL VOLUMEN DE LOS MIOMAS MIOMAS:**

En función del volumen de los miomas, se han clasificado en tres grupos: menor de 65 cc (equivalente a un mioma esférico de 5 cm. de diámetro), de 65 cc a

265 cc (equivalente a un mioma esférico de 5 cm. a 8 cm.) y mayor de 265 cc (equivalente a más de 8 cm. de diámetro). Los miomas menores de 65 cc para el grupo A eran 52, y 62 en el grupo B; entre 65 cc y 265 cc, sumaban 31 en el grupo

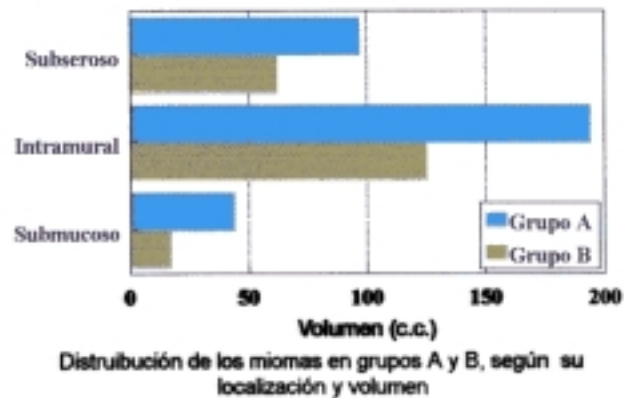
A y 21 en el grupo B; los mayores de 265 cc se distribuían en número de 10 para el grupo A y 16 para el grupo B. Esta distribución se representa en la figura adjunta y tabla siguiente.



**3,3,5,5.- LOCALIZACIÓN Y TAMAÑO:**

Si unimos los parámetros de localización y tamaño, el resultado se representa en la tabla siguiente, observándose que los miomas de mayor tamaño se corresponde con los de localización intramural, seguido de los subserosos, siendo los más pequeños de localización submucosa, con DS ( $p < 0.005$ ) entre los tres subgrupos. La misma correlación y SE se observa en los dos grupos.

**VOLUMEN Y LOCALIZACIÓN DE LOS MIOMAS**

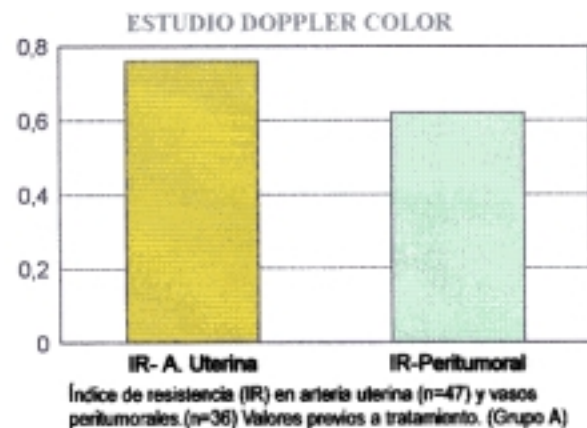


**DISTRIBUCIÓN SEGÚN LOCALIZACIÓN Y TAMAÑO DE LOS MIOMAS**

	Grupo A			Grupo B		
	Nº	Vol. cc	Min-Máx	Nº	Vol. cc	Min-Máx.
<b>Subseroso</b>	<b>25</b>	<b>97.5</b>	<b>6.6-493.6</b>	<b>19</b>	<b>61.73</b>	<b>3.14-1436</b>
<b>Intramural</b>	<b>56</b>	<b>194.35</b>	<b>1.76-2412</b>	<b>64</b>	<b>124.89</b>	<b>1.15-1053</b>
<b>Submuco</b>	<b>12</b>	<b>44.06</b>	<b>0.52-192.5</b>	<b>16</b>	<b>17.07</b>	<b>1.43-45.94</b>

**3,3,6.- DATOS PREVIOS CORRESPONDIENTES AL ESTUDIO DOPPLER Y DOPPLER COLOR. GRUPO A.-**

**3,3,6,1.- ÍNDICE DE RESISTENCIA (I R) EN ARTERIA UTERINA:** El I R en arteria uterina se mide en 47 mujeres, en ambas arterias uterinas, o bien en la uterina correspondiente al lado del mioma, cuando este está lateralizado claramente, y tomando el valor mas bajo de los obtenidos. El IR medio =  $0.76 \pm 0.049$  (0.65-0.87).



**3,3,6,2.- I R PERITUMORAL:** Se mide en la superficie externa del mioma, en aquellas zonas en las que el mapa color es más intenso, tomando siempre el valor más bajo, consiguiendo datos fiables en 36 mujeres. IR peritumoral es igual a  $0.62 \pm 0.061$  (0.52-0.76).

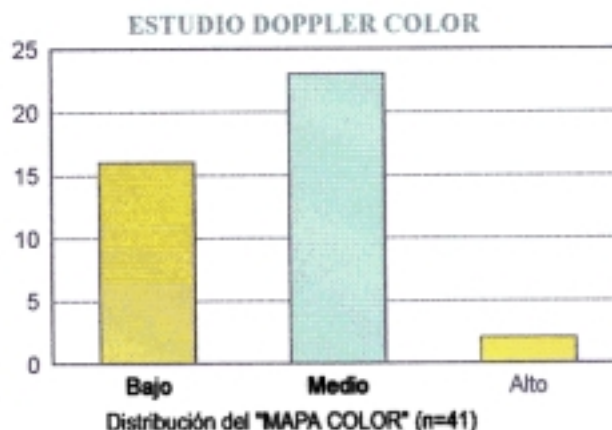
Ambos índices quedan reflejados en la figura anterior y tabla siguiente.

**IR EN ARTERIA UTERINA Y PERITUMORAL**

	Nº	IR ± DS	Min.-Máx.
<b>IR Arteria Uterina</b>	<b>47</b>	<b>0.76 ± 0.049</b>	<b>0.65-0.87</b>
<b>IR Peritumoral</b>	<b>36</b>	<b>0.62 ± 0.061</b>	<b>0.52-0.76</b>

**3,3,6,3.- I R INTRATUMORAL:** Sólo se consiguen datos fiables en muy escaso número de mujeres. La ausencia de vasos intratumorales (miomas) es la norma, por lo que este parámetro no ha sido procesado.

**3,3,6,4.- "MAPA COLOR " PERITUMORAL:.** Se hace una clasificación subjetiva de la intensidad del mapa color peritumoral en tres tramos: ALTO, MEDIO y BAJO, según la impresión del observador, teniendo en cuenta que esta observación está sobredimensionada con relación a otros procesos patológicos, debido al general escaso mapa color en los miomas, es decir, lo que en estas mujeres se clasifica como mapa color alto, se correspondería con una clasificación de medio en otros procesos. El motivo de clasificarlo con estas condiciones es el de poder poner de manifiesto las diferencias después del tratamiento en el caso de que estas existan. El MAPA COLOR fue



determinado en 41 mujeres, siendo clasificado como alto en 2 casos (4.8 %), medio en 23 casos (56 %) y bajo en 16 (39 %).

**MAPA COLOR PREVIO A TRATAMIENTO (N=41)**

	Nº	% DE CASOS
<b>BAJO</b>	<b>16</b>	<b>39.09</b>
<b>MEDIO</b>	<b>23</b>	<b>56.09</b>
<b>ALTO</b>	<b>2</b>	<b>4.87</b>

**3,3,7.- TIEMPO DE TRATAMIENTO.**

Para el grupo A el tiempo medio de tratamiento fue de  $4.3 \pm 1.23$  meses, con un mínimo de 3 meses y un máximo de 6 meses. Para el grupo B, el tiempo de lista de espera global (para todo el grupo de 57 mujeres) fue de  $3.91 \pm 1.81$  (1-9 meses). De este grupo B, fueron tratadas con progestágenos y hierro, según protocolo 44 mujeres, que forman el grupo control. El tiempo medio de tratamiento en meses fue de  $3.91 \pm 1.81$  (1-9) NS con relación a grupo A.

**Tiempo medio de tratamiento**

	Meses $\pm$ DS	SE
<b>Grupo A</b>	<b>4.3 <math>\pm</math> 1.23</b>	
<b>Grupo B</b>	<b>3.91 <math>\pm</math> 1.81</b>	<b>NS</b>

La distribución por meses se expresa en la tabla siguiente

**Tiempo de tratamiento distribuido según meses**

	Grupo A (n=57)	%	Grupo B (n=36)	%
<b>&lt; 3 meses</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>5</b>	<b>13.8</b>
<b>3 meses</b>	<b>22</b>	<b>38.6</b>	<b>11</b>	<b>30.5</b>
<b>4 meses</b>	<b>12</b>	<b>21</b>	<b>8</b>	<b>22.2</b>
<b>5 meses</b>	<b>8</b>	<b>14</b>	<b>5</b>	<b>13.8</b>
<b>6 meses</b>	<b>15</b>	<b>26.3</b>	<b>6</b>	<b>16.6</b>
<b>&gt; 6 meses</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2.7</b>

### 3.4.- INSTRUMENTACIÓN

Se utilizó un aparato de ultrasonidos de la casa ALOKA, modelo SSD 680-EX, equipado con una sonda de 3.5 MEz de longitud de onda para la exploración abdominal y otra de 5 MEz para la transvaginal, así como con una guía de punción para realización de PAAF transvaginal y moden para doppler color. Desde el año 1994 se utilizó un aparato de ultrasonidos de la casa ALOKA modelo SSD-2000, con similar equipamiento que el anterior.

La medicación administrada en el grupo A, consistió en una aplicación, cada 28 días, de análogos de la GnRH en dosis equivalentes, según el preparado comercial (GINECRIN<sup>®</sup> DECAPEPTYL<sup>®</sup> O ZOLADEX<sup>®</sup>), por vía intramuscular, comenzando la administración una semana antes del comienzo estimado de la siguiente menstruación, esto es, en fase lútea media, para así hacer coincidir la *hemorragia de privación con la menstruación*.

En el grupo B y en los casos anteriormente descritos, se administra un progestágeno 17-Nor-derivado (PROGEVERA<sup>®</sup> 10 mg. o DUPHASTON<sup>®</sup> 20 mg. durante 10 días/ciclo (15º a 26º del ciclo) más sulfato ferroso (FERO-GRADUMET<sup>®</sup>) 1050 mg./dia.

El hemograma se determina en un autoanalizador Technicón H2 de 5 poblaciones.

Los parámetros bioquímicos se determinan mediante métodos enzimáticos de los laboratorios Boehringer-Mannheim, en un autoanalizador Hitachi 747.

FSH y LH son determinadas en suero o plasma, mediante sistema de radio-inmuno-análisis (RIA), con la utilización de anticuerpos monoclonales de los

laboratorios bioMérieux y la concentración es expresada en mUI/mL, con un mínimo detectable de 0.4 mUI/mL para LH y de 0.15 mUI/mL para la FSH.

17-β-estradiol ( $E_2$ ) es determinado en suero o en plasma, mediante sistema RIA utilizando un anticuerpo específico anti-estradiol de la casa bioMérieux, mediante una reacción de inhibición competitiva. Los resultados se expresan en pg/mL o pmol / L ( $1 \text{ pmol } E_2 / L = 1 \text{ pg } E_2 / \text{mL} \times 3.67$ ). La sensibilidad del método es igual a 12 pg/mL.

Prolactina (PRL) es determinada en suero o plasma mediante RIA, utilizando anticuerpos monoclonales de la casa bioMérieux. Los resultados se expresan en ng/mL. ( $1 \text{ ng/mL de PRL} = 32 \text{ } \mu\text{UI/mL}$ ).

Testosterona total ( $T_t$ ) y testosterona libre ( $T_f$ ) son determinadas por RIA con la utilización de anticuerpos monoclonales de la casa Diagnostic Products Corporation. Los resultados se expresan para la  $T_t$  en ng/dL estando el rango de detección entre 4-1600 ng/dL. Para la  $T_f$  se expresa en pg/mL y el rango de la prueba está aproximadamente entre 0.55-50 pg/mL.

Δ-4-androstendiona se determina por RIA con la utilización de anticuerpos de la casa Diagnostic Systems Laboratories. Los resultados se expresan en ng/mL y el límite de sensibilidad es de 0.03 ng/mL.

$T_3$  y  $T_4$  son determinados igualmente por método RIA mediante reacción competitiva con anticuerpos de la casa Byk-Sangtec-Diagnostica. Los valores se expresan en  $\mu\text{gr}/100\text{mL}$  y el límite de sensibilidad es de  $0.1 \mu\text{gr}/100 \text{ mL}$  para  $T_3$  y de  $<1 \mu\text{gr}/100 \text{ mL}$  para  $T_4$ .

TSH se determina igualmente por RIA y anticuerpos de la casa Kodak Clinical Diagnostics. El resultado se expresa en  $\mu\text{UI/mL}$ . La sensibilidad es de  $0.013 \mu\text{UI/mL}$ .

### **3.5.- MANEJO ESTADÍSTICO**

#### **3.5.1. MANEJO DE LOS DATOS.-**

Para la recogida de datos se utilizó una base de datos del programa SIGMA, utilizando 82 variables (de texto, numéricas, cualitativas de expresión) distribuidas en tres pantallas base, a las que se superponían pantallas sucesivas en cada visita, hasta un total de 11 x 3 pantallas. Los datos así recogidos, fueron contrastados para comprobar si las diferencias existentes al principio y al final del tratamiento, así como entre los distintos grupos, eran reales ó se debían al azar. Se adoptó como nivel de significación estadística el 5% ( $p < 0.05$ ).

#### **3.5.2 MÉTODOS ESTADÍSTICOS.-**

El programa estadístico empleado comprende el análisis de los parámetros de centralización y de las medidas de dispersión, así como distintos test estadísticos, utilizándose los siguientes para nuestro estudio:

##### **- Para variables cuantitativas:**

Estimación de la media (MD), desviación estándar (DS), valor mínimo (MIN), valor máximo (MAX), rango (R), coeficiente de variación (CV), tamaño de la muestra ( $N^{\circ}$ ), y el error estándar de la media (ErrMD). También se obtuvo el intervalo de confianza para la MD, con nivel de seguridad del 95% y el intervalo de confianza para la DS, con el mismo nivel de seguridad.

##### **- Para variables cualitativas:**

Distribución de frecuencias, estimación de porcentajes y el intervalo de confianza del 95% para el mismo.

**Se aplicaron los siguientes test estadísticos:**

- **Comparación de medias**, tanto independientes como pareadas, contrastada mediante la "t" de Student ó mediante la "F" de Fischer, cuando las varianzas no fueron homogéneas.
- **Análisis de la varianza**, (Scheffé 1953), que permite comparar la variabilidad debida al azar con la debida a uno ó mas factores de estudio, incluso cuando las muestras contrastadas no poseen el mismo tamaño.
- **Prueba del CHI cuadrado**, ( $X^2$  de Pearson), para el estudio de las variables cualitativas, con corrección de Yates cuando en las tablas de contingencia de 2 x 2, alguno de los casos era inferior a 5 ó el número total de efectivos era inferior a 200.
- **Coefficiente de correlación**, que analiza la relación lineal entre variables numéricas.
- **Análisis de supervivencia**, (método actuarial), supervivencia acumulada y error estándar.

**3.5.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.-**

El objetivo primario de este protocolo es determinar el tamaño y volumen de útero y mioma/s y el porcentaje de cambios desde la inclusión en protocolo al final del tratamiento y el nuevo brote de crecimiento en los controles posteriores.

Los objetivos secundarios son:

- a) Puntuación de síntomas subjetivos antes, durante y después del tratamiento.
- b) Mujeres que consiguen evitar la cirugía con el tratamiento médico exclusivamente.

- c) Concentración de hemoglobina y estado del hematocrito antes y durante el tratamiento (médico y quirúrgico)
- d) Pérdida de sangre en la intervención, medida en términos de volumen de sangre recogido y peso de gasas y compresas.
- e) Tiempo y facilidad de la intervención.
- f) Estancia media hospitalaria.

En miomas pediculados, se determinará el volumen del útero y mioma por separado y el volumen total será la suma de ambos. En caso de miomas múltiples, el volumen será la suma de cada uno de ellos individualizados.

A fin de eliminar sesgos, cuando sea posible, se incluirán covarianzas pre-tratamiento, para mejorar la precisión.

Cuando las asunciones requeridas para el análisis de varianza parezcan inválidas, se adoptará un enfoque adecuado no paramétrico.

Los objetivos de naturaleza categórica ordenada, p. ej., dificultad quirúrgica, y los que impliquen frecuencia de hechos, se analizarán con el método de CHI cuadrado ( $X^2$  de Pearson) o método similar.

Se explorará cualquier influencia potencial de sesgo producida por las retiradas o alteraciones del protocolo. Se resumirá la información sobre las características de las pacientes, cumplimiento y reacciones adversas.

Se procesarán y resumirán, aunque no se analizarán los siguientes datos:

- ◆ Edad, peso, altura, tensión arterial.
- ◆ Citología y anatomía patológica de histeroscopia y/o legrado previos
- ◆ Episodios de sangrado y spotting (del calendario diario de la paciente).
- ◆ Duración de la intervención ( en términos horarios)
- ◆ Incidencia de hematomas
- ◆ Tipo de anestesia

- ◆ Tiempo de reasunción de las tareas de la paciente desde la intervención.
- ◆ Reacciones adversas y retiradas.
- ◆ Recuperación de la función ovárica.
- ◆ Requerimiento de tratamiento con hierro
- ◆ Diferencias histológicas de útero y mioma/s

## **IV - RESULTADOS**

#### **4.- RESULTADOS.**

No hemos encontrado ninguna diferencia en cuanto a acción terapéutica, tolerancia y resultados , entre los distintos GnRH-a utilizados.

##### **4,1.- EVOLUCIÓN DE LA SINTOMATOLOGÍA**

La gran mayoría de las pacientes del grupo A, ha percibido una evidente mejoría objetiva y subjetiva en su sintomatología, sobre todo, hemorragia, dismenorrea y tensión abdominal . Igualmente mostró su eficacia en cuanto al dolor pélvico y dispareunia

Todas las pacientes han estado en amenorrea después del primer sangrado por privación, a excepción de una que ha tenido menstruaciones escasas y otra con *spotting* leve y ocasional.

##### **4,1,1.- HIPER-POLIMENORREA Y/O METRORRAGIA.**

##### **4,1,1,1.- HIPER-POLIMENORREA.**

En el grupo A, de las 39 mujeres que presentaban hiper-polimenorrea, sólo una mantiene este sangrado a lo largo de todo el tratamiento, mientras que en los 38 casos restantes, cede antes de los tres ciclos de tratamiento, lo que supone un 97.43 % de eficacia en cuanto a este síntoma.

En el grupo B, 39 mujeres presentan hiper-polimenorrea, pero sólo 32 son tratadas según protocolo, dado el carácter leve de las 7 restantes. De la cifra global de 39, mantienen el mismo tipo de sangrado 29 casos, (25.64 % de reducción). Tomando las 32 mujeres tratadas, 25 continúan con hiper-polimenorrea durante el

tratamiento (21.8 % de reducción), es decir, aunque no resulta significativo, el porcentaje de disminución de hiper-polimenorrea es más bajo en el subgrupo tratado que en el global del grupo B que tenían hiper-polimenorrea, y ello es debido a que, de las 7 mujeres no tratadas, la hiper-polimenorrea cede espontáneamente en 4 casos.

#### **Evolución de la Hiper-polimenorrea**

	Previo (n°)	Tratamiento (n°)	% Eficacia	S E
<b>Grupo A</b>	<b>39</b>	<b>1</b>	<b>97.43</b>	<b>p &lt; 0.001</b>
<b>Grupo B</b>	<b>Global 39</b>	<b>29</b>	<b>25.64</b>	
	<b>Trat. 32</b>	<b>25</b>	<b>21.8</b>	

#### **4,1,1,2.- METRORRAGIA.**

En cuanto a la metrorragia, de 27 casos del grupo A, sólo en 1 caso persiste a lo largo del tratamiento lo que supone un 96.29 % de disminución.

En el grupo B ocurre lo mismo que con la hiper-polimenorrea. 35 casos tenían metrorragia y se tratan según protocolo en 31 casos, dado el carácter leve de los otros 4 casos. Con el tratamiento persiste la metrorragia globalmente en 10 casos (71.42 % de disminución), mientras que en el grupo tratado persiste igualmente en los mismos 10 casos (67.42 % de disminución). En los 4 casos no tratados, la metrorragia había cedido espontáneamente.

#### **Evolución de la metrorragia.**

	Previo (n°)	Tratamiento (n°)	% Eficacia	S E
<b>Grupo A</b>	<b>27</b>	<b>1</b>	<b>96.29</b>	<b>p &lt; 0.001</b>
<b>Grupo B</b>	<b>Global 35</b>	<b>10</b>	<b>71.42</b>	
	<b>Trat. 31</b>	<b>10</b>	<b>67.74</b>	

**4,1,2.- DISMENORREA.**

En grupo A, 26 mujeres tenían dismenorrea (2 leve, 12 moderada, 12 intensa), con una puntuación objetiva total de 62 puntos. Durante el tratamiento, persiste dismenorrea en dos casos (1 leve, 1 moderada) con un total de 3 puntos. La disminución es del 95.16 % ( $p < 0.001$ ).

En grupo B, 20 mujeres presentaban dismenorrea (1 leve, 14 moderada, 5 intensa) con una suma objetiva de 44 puntos. Durante el estudio, persiste en los 20 casos (5 leve, 13 moderada, 2 intensa), sumando 37 puntos en total. La disminución es del 15.9 % (NS)

**Evolución dismenorrea (puntuación objetiva)**

	Previo	Tratamiento	% Disminución	S E
<b>Grupo A</b>	<b>62</b>	<b>3</b>	<b>95.16</b>	<b>p &lt; 0.001</b>
<b>Grupo B</b>	<b>44</b>	<b>37</b>	<b>15.9</b>	<b>N S</b>

**4,1,3.- DOLOR PÉLVICO.**

25 mujeres del grupo A presentaban dolor pélvico y/o abdominal. (1 leve, 11 moderado, 5 intenso), sumando un total de 46 puntos. Durante el tratamiento, 10 mantienen el dolor aunque más leve (8 leve, 1 moderado, 1 intenso), con una puntuación igual a 13. La disminución es del 71.76 % ( $p < 0.001$ ).

En grupo B, 30 mujeres presentan dolor pélvico y/o abdominal (3 leve, 26 moderado, 1 intenso), sumando 58 puntos. Durante el estudio, las 30 mujeres mantienen el síntoma, aumentando en intensidad incluso en algún caso (5 leve, 22 moderado, 3 intenso) con un total de 55 puntos. La disminución es del 5.17 % (NS)

**Evolución dolor pélvico (puntuación objetiva)**

	Previo	Tratamiento	% Disminución	S E
<b>Grupo A</b>	<b>46</b>	<b>13</b>	<b>71.76</b>	<b>p &lt; 0.001</b>
<b>Grupo B</b>	<b>58</b>	<b>55</b>	<b>5.17</b>	<b>NS</b>

**4,1,4.- TENSIÓN ABDOMINAL.-**

En el grupo A, 22 mujeres presentaban tensión abdominal (6 leve, 10 moderada, 6 intensa), sumando 44 puntos. Durante el tratamiento, la tensión abdominal se reducía a 10 casos y con menor intensidad, (9 leve, 1 moderada) sumando 11 puntos, lo que supone un 75 % de disminución en la valoración objetiva. (p<0.001).

En grupo B, 20 mujeres presentan tensión abdominal (3 leve, 16 moderada, 1 intensa) con un total de 38 puntos. Durante el estudio el número de mujeres con tensión abdominal aumenta a 24, aunque , en general, es ligeramente menos intenso (12 leve, 11 moderado, 1 intenso), sumando 37 puntos, lo que supone una reducción del 2.63 % (NS).

**Evolución tensión abdominal (puntuación objetiva)**

	Previo	Tratamiento	% Disminución	S E
<b>Grupo A</b>	<b>44</b>	<b>11</b>	<b>75 (p &lt; 0.001)</b>	<b>p &lt; 0.001</b>
<b>Grupo B</b>	<b>38</b>	<b>37</b>	<b>2.63 (NS)</b>	<b>NS</b>

**4,2.- PARÁMETROS BIOQUÍMICOS Y HEMATOLÓGICOS****4,2,1.- PARÁMETROS BIOQUÍMICOS.**

En el análisis de los parámetros bioquímicos, no hemos encontrado diferencias significativas. El lipidograma se modificó ligeramente en cuanto a los triglicéridos que pasaron de 51 mg/dL a 60 mg/dL; el colesterol total sufrió un

aumento de 184 mg/dL a 190 mg/dL y el HDL-colesterol aumentó, aunque no significativamente; VDL y LVDL no han experimentado cambios.

#### **4,2,2.- PARÁMETROS HEMATOLÓGICOS.**

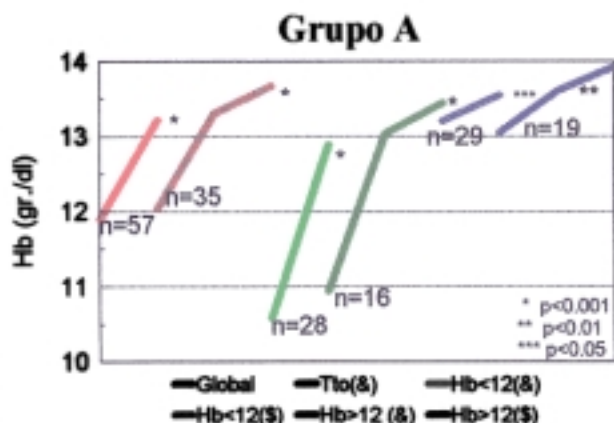
En cuanto a los parámetros hematológicos (hemoglobina, hematocrito y hematíes) se ha producido, en el grupo de tratamiento con GnRH-a, un aumento significativo del hematocrito y la hemoglobina y hematíes, tanto en los casos que cursaron con anemia previa, (señalamos como anemia la presencia de un hematocrito igual o inferior a 34 % y una hemoglobina inferior a 12 gr/dL) como en los que tenían hematocrito normal al inicio. Igualmente en el grupo B se produjo un aumento significativo de todos estos parámetros, aunque este aumento es significativamente menor en porcentaje que en el grupo A, sobre todo en los casos que cursaban inicialmente con anemia ( $Hb < 12$  gr/dL).

En las tablas y figuras siguientes se analizan estos parámetros en función de los valores previos y el tiempo de tratamiento (esto último sólo para grupo A).

#### **4,2,2,1.- HEMOGLOBINA.**

En el grupo A, el valor previo de Hb de todas las pacientes ( $n=57$ ) fue de  $11.89 \pm 1.65$ , pasando a los tres meses de tratamiento a  $13.21 \pm 1.47$  ( $p < 0.001$ ), lo que supone un incremento en el valor de la Hb del 10%. En el subgrupo de más de tres meses de tratamiento ( $n=35$ ) el valor inicial es de  $12.03 \pm 1.65$ , y al final del tratamiento es de  $13.67 \pm 0.9$  ( $p < 0.001$ ), suponiendo un incremento del 12%, pero incluso resulta significativo el aumento con relación al que estas mismas pacientes presentaban a los tres meses de tratamiento ( $13.3 \pm 0.98$ ) ( $p < 0.05$ ). En el subgrupo en que la Hb inicial es menor o igual a 12 gr/dL, a los 3 meses de tratamiento

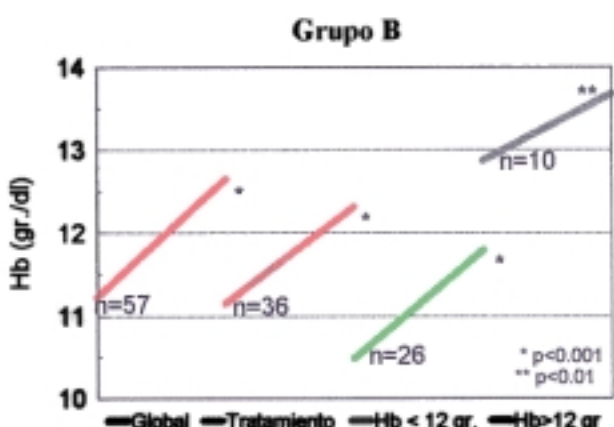
(n=28), presentaban un valor inicial de  $10.58 \pm 1.2$  y final de  $12.89 \pm 1.38$  ( $p < 0.001$ ) con un aumento del 17.9% en la tasa de Hb. En los casos que reciben más de tres meses de tratamiento (n=16) el valor inicial es de  $10.94 \pm 1.37$  y el final  $13.44 \pm 1.02$  ( $p < 0.001$ ), lo que supone un aumento del 18.6% de Hb, aunque no resulta significativo en relación con la tasa de Hb que tenía este mismo grupo en el tercer mes de tratamiento ( $13.03 \pm 1.09$ ) ( $p < 0.1$ ,  $p > 0.05$ ).



HEMOGLOBINA: evolución en función de valores previos y tiempo de tratamiento. (3 meses -&, más de 3 meses-\$)

Cuando la Hb inicial es mayor de 12 gr/dL, (n=29) el valor inicial es  $13.2 \pm 0.73$ , el valor a los 3 meses  $13.55 \pm 0.7$  ( $p < 0.05$ ), y el aumento de Hb es del 2.6%. Para las que reciben más de tres meses de tratamiento (n=19), el valor inicial es de  $13.05 \pm 1.19$  y el final  $13.92 \pm 0.7$  ( $p < 0.01$ ), no siendo significativo con el valor que presentaban en el tercer mes ( $13.6 \pm 0.79$ ) (NS).

En el grupo B, el valor global previo (n=57) de Hb es de  $11.23 \pm 1.61$  y el final es  $12.65 \pm 1.63$  ( $p < 0.001$ ) con un aumento en la tasa de Hb del 11.2%. En el grupo que recibió tratamiento (gestágenos - Fe) (n=36) la tasa inicial es de  $11.15 \pm 1.57$  la final  $12.31 \pm 1.73$  ( $p < 0.001$ ), y el aumento es del 9.4%. En este mismo grupo, las



HEMOGLOBINA: evolución en función de valores previos, en toda la serie y en grupo de tratamiento.

que tenían Hb igual o menor de 12 gr/dL (n=26), presentan 10.49±1.3 inicial, 11.79±1.72 final (p<0.001) y un aumento de Hb del 11%, mientras que las que tenían Hb>12 presentan un valor inicial de 12.87±0.61 y final 13.68±0.77 (p<0.01) con un aumento del 5.9%.

**Hemoglobina: Evolución en función de cifras previas y tiempo de tratamiento.**

		Nº	Previo *	3 meses	> 3 meses	%
Grupo A	Global	57	11.89±1.65	13.21±1.47 *p<0.001		10
	> 3 meses de Tto	35	12.03±1.65	13.3±0.98 ** *p<0.001	13.67±0.9 *p<0.001 ** p<0.05	12
	<b>Hb&lt;12</b>					
	Todas	28	10.58±1.2	12.89±1.38 *p<0.001		17.9
	> 3 meses de Tto	16	10.94±1.37	13.03±1.09 **	13.44±1.02 *p<0.001 ** NS	18.6
	<b>Hb&gt;12</b>					
	Todas	29	13.2±0.73	13.55±0.7 *p<0.05		2.6
	> 3 meses de Tto	19	13.05±1.19	13.6±0.79 **	13.92±0.7 *p<0.01 ** NS	6.2

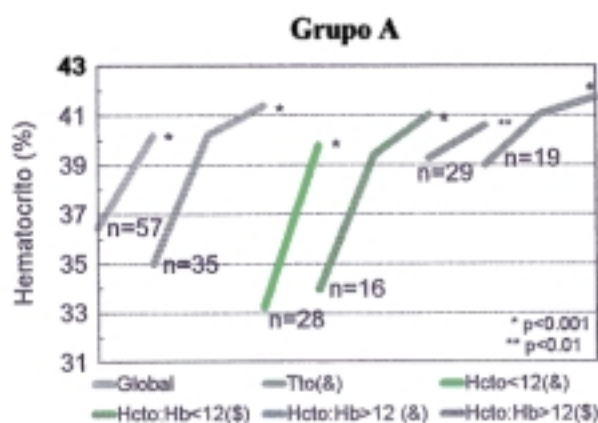
		Nº	Previo	Final	%
Grupo B	Global	57	11.23±1.61	12.65±1.63 *p<0.001	11.2
	Tto	36	11.15±1.57	12.31±1.73 *p<0.001	9.4
	Tto y Hb < 12	26	10.49±1.3	11.79±1.72 *p<0.001	11
	Tto y Hb > 12	10	12.87±0.61	13.68±0.77 *p<0.01	5.9

Si comparamos los dos grupos, A y B, el aumento resulta significativamente mayor ( $p < 0.001$ ) en grupo A para el conjunto de todas las pacientes y, sobre todo, para las que inicialmente tenían  $Hb < 12$  gr/dL. No resulta significativo para las de  $> 12$  gr/dL.

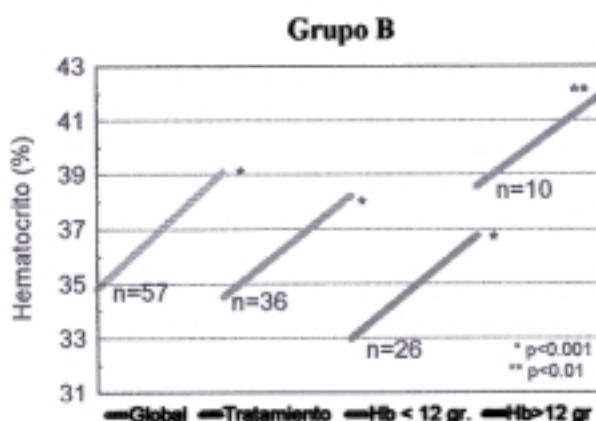
**4,2,2,2.- HEMATOCRITO.**

En cuanto a las variaciones en el valor del hematocrito, analizamos los mismos subgrupos que en el caso de la hemoglobina y referidos a las mismas pacientes en relación con los valores previos de Hb ( $< \text{ó} > 12$  gr.). Los valores quedan reflejados en la tabla y figuras siguientes.

El aumento resulta estadísticamente significativo en todos los apartados para los dos grupos, como se puede observar en los datos reflejados en la tabla, pero en el grupo A se produjo un incremento significativamente mayor ( $p < 0.001$ ) que en el grupo B, en el conjunto de todas las mujeres y en las que iniciaron tratamiento con  $Hb < 12$  gr/dL. NS para las de  $Hb > 12$  gr/dL.



HEMATOCRITO: evolución en función de valores previos y tiempo de tratamiento. (3 meses -\$, más de 3 meses-&)



HEMATOCRITO: evolución en función de valores previos, en toda la serie y en grupo de tratamiento.

**Hematocrito: Evolución en función de cifras previas, tiempo de tratamiento y valores previos de Hb.**

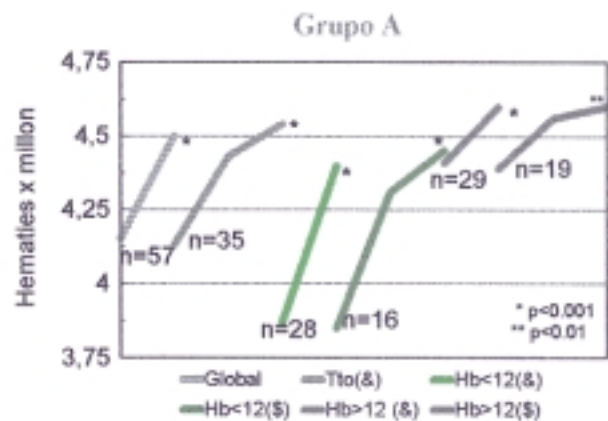
		Nº	Previo *	3 meses	> 3 meses	%	
<b>Grupo A</b>	<b>Global</b>	<b>57</b>	<b>36.46±4.28</b>	<b>40.17±3.55</b> *p<0.001		<b>9.2</b>	
	<b>&gt; 3 meses de Tto.</b>	<b>35</b>	<b>35±4.37</b>	<b>40.2±3.25 **</b> *p<0.001	<b>41.36±2.52</b> *p<0.001 ** p<0.05	<b>15.3</b>	
	<b>Hb&lt;12</b>						
	<b>Todas</b>	<b>28</b>	<b>33.24±3.55</b>	<b>39.77±4.64</b> *p<0.001		<b>16.4</b>	
	<b>&gt; 3 meses de Tto</b>	<b>16</b>	<b>33.95±3.88</b>	<b>39.42±4.05 **</b> *p<0.001	<b>41.03±3.08</b> *p<0.001 ** NS	<b>17.2</b>	
	<b>Hb&gt;12</b>						
	<b>Todas</b>	<b>29</b>	<b>39.29±2.76</b>	<b>40.6±1.79</b> *p<0.01		<b>3.2</b>	
	<b>&gt; 3 meses de Tto</b>	<b>19</b>	<b>39±3.32</b>	<b>41.03±1.93**</b> *p<0.01	<b>41.72±1.81</b> *p<0.001 ** NS	<b>6.5</b>	

		Nº	Previo	Final	
<b>Grupo B</b>	<b>Global</b>	<b>57</b>	<b>34.82±4.27</b>	<b>39.07±4.42</b> *p<0.001	<b>10.8</b>
	<b>Tto</b>	<b>36</b>	<b>34.53±4.08</b>	<b>38.2±4.82</b> *p<0.001	<b>9.6</b>
	<b>Tto y Hb &lt; 12</b>	<b>26</b>	<b>32.98±3.62</b>	<b>36.75±4.69</b> *p<0.001	<b>10.2</b>
	<b>Tto y Hb &gt; 12</b>	<b>10</b>	<b>38.55±1.89</b>	<b>41.97±2.73</b> *p<0.01	<b>8.1</b>

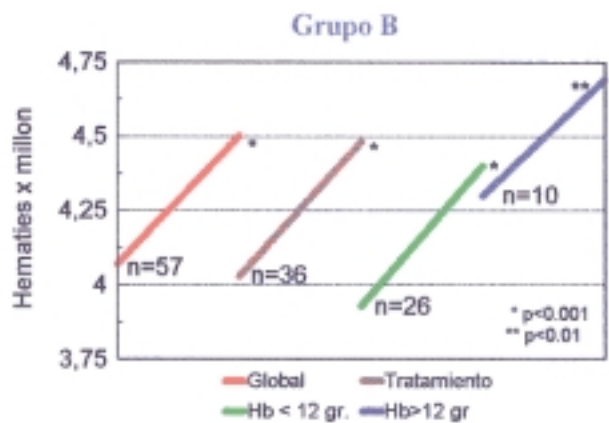
**4,2,2,3.- HEMATÍES.**

Para las variaciones en el recuento de hematíes, analizamos los mismos subgrupos que en el caso de la hemoglobina y referidos a las mismas pacientes en relación con los valores de Hb (<ó> 12 gr.), por lo que los valores se representan de la misma forma que para el hematocrito, en la tabla y figuras siguientes.

Como se observa en la tabla, los valores se incrementaron significativamente en todos los subgrupos. Comparando el grupo A y el grupo B, la diferencia en el incremento, no resulta estadísticamente significativo en ninguno de los subgrupos ( $p > 0.05$ )



HEMATÍES: evolución en función de valores previos y tiempo de tratamiento. (3 meses -&, más de 3 meses-\$)



HEMATÍES: evolución en función de valores previos, en toda la serie y en grupo de tratamiento.

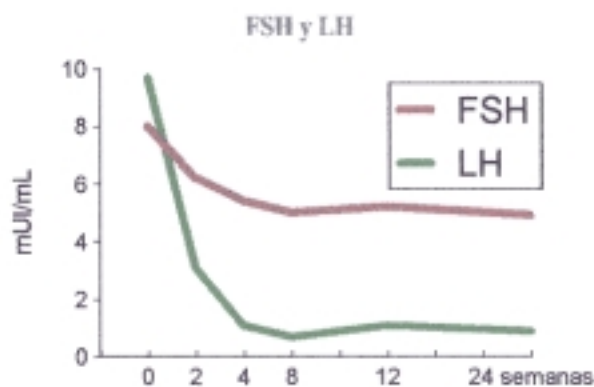
**Hematies: Evolución en función de recuento previo (en millones), tiempo de tratamiento y valores previos de Hb.**

		Nº	Previo *	3 meses	> 3 meses	%
<b>Grupo A</b>	<b>Global</b>	<b>57</b>	<b>4.15±0.4</b>	<b>4.5±0.39</b> *p<0.001		<b>7.7</b>
	<b>&gt; 3 meses de Tto.</b>	<b>35</b>	<b>4.13±0.43</b>	<b>4.43±0.32 **</b> *p<0.001	<b>4.54±0.4</b> *p<0.001 ** NS	<b>6.7</b>
	<b>Hb&lt;12</b>					
	<b>Todas</b>	<b>28</b>	<b>3.87±0.32</b>	<b>4.4±0.48</b> *p<0.001		<b>12.8</b>
	<b>&gt; 3 meses de Tto</b>	<b>16</b>	<b>3.85±0.36</b>	<b>4.31±0.36 **</b> *p<0.001	<b>4.45±0.52</b> *p<0.001 ** NS	<b>13.5</b>
	<b>Hb&gt;12</b>					
	<b>Todas</b>	<b>29</b>	<b>4.41±0.28</b>	<b>4.6±0.23</b> *p<0.001		<b>4.1</b>
	<b>&gt; 3 meses de Tto</b>	<b>19</b>	<b>4.39±0.3</b>	<b>4.56±0.22**</b> *p<0.05	<b>4.63±0.2</b> *p<0.01 ** NS	<b>4.4</b>

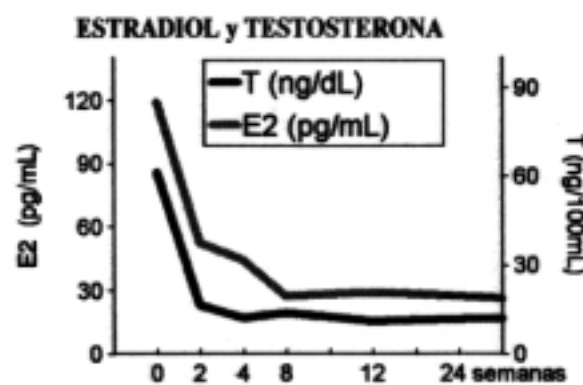
		Nº	Previo	Final	
<b>Grupo B</b>	<b>Global</b>	<b>57</b>	<b>4.07±0.45</b>	<b>4.5±0.41</b> *p<0.001	<b>9.5</b>
	<b>Tto</b>	<b>36</b>	<b>4.03±0.43</b>	<b>4.48±0.46</b> *p<0.001	<b>9.9</b>
	<b>Tto y Hb &lt; 12</b>	<b>26</b>	<b>3.93±0.42</b>	<b>4.4±0.49</b> *p<0.001	<b>10.6</b>
	<b>Tto y Hb &gt; 12</b>	<b>10</b>	<b>4.3±0.37</b>	<b>4.69±0.29</b> *p<0.01	<b>8.4</b>

**4.3.- PARÁMETROS HORMONALES**

En las figuras y tabla siguientes, se representa la evolución de FSH, LH, E<sub>2</sub> y T<sub>t</sub> a lo largo del tratamiento, con supresión de LH, E<sub>2</sub> y T<sub>t</sub> a cifras subclínicas. La FSH se suprimió escasamente al 50% del valor inicial, de 8 mUI/mL pasó a 4.9 mUI/mL, mientras que la LH alcanzó rápidamente valores subclínicos, pasando de 9.7 mUI/mL a 0.9 mUI/mL. E<sub>2</sub> pasó de 119 ±17 pg/mL a 26.5± 4 pg/mL; T<sub>t</sub>, de 61.2±12.2 ng/dL, pasó a 112.2± 4.8 ng/dL. La T<sub>t</sub> experimentó un ligero aumento no significativo. La D-4-androstendiona alcanzó una disminución de aproximadamente el 50% de su valor inicial.



Evolución de los valores de FSH y LH durante el tratamiento con GnRH-a



Evolución de los valores de E2 y T durante el tratamiento con GnRH-a

Parámetros hormonales durante el tratamiento con GnRH-a:

	Previo	2 sem.	4 sem.	8 sem.	12 sem.	24 sem.
<b>FSH (mUI/mL)</b>	8	6.2	5.4	5	5.2	4.9
<b>LH (mUI/mL)</b>	9.7	3.1	1.1	0.7	1.1	0.9
<b>E2 (pg/mL)</b>	119	52.5	44.3	27.4	29	26.5
<b>Tt (ng/dL)</b>	61.2	16.5	12	13.8	11	12.2

Las gonadotropinas especialmente LH, descendieron hasta niveles subclínicos desde el primer control, durante todo el tiempo que se mantuvo el tratamiento. El estradiol disminuyó hasta niveles menopáusicos ya desde el

principio y se mantuvo constantemente bajo. La testosterona total disminuyó significativamente hasta niveles subclínicos de castración. La testosterona libre aumentó ligeramente, aunque su aumento no llega a tener significación estadística y permanece así hasta el final del tratamiento. No varían significativamente la DHEA'S ni las hormonas tiroideas ( $T_3$ ,  $T_4$ ).

#### 4.4.- MODIFICACIONES DEL ÚTERO Y MIOMA/S.

Las sucesivas medidas ecográficas del útero y mioma/s, nos permitió una valoración objetiva de la efectividad del tratamiento. Analizaremos aisladamente los volúmenes de útero, mioma/s y el volumen sumado de útero y mioma en los casos en que el mioma sea independiente del útero (miomas subserosos). Igualmente se tendrá en cuenta la localización del mioma y se hará una correlación entre el tamaño y la localización de los miomas.

##### 4.4.1.- MODIFICACIONES EN GRUPO B.

En el grupo B, no encontramos ninguna diferencia significativa entre los valores previos del volumen de útero y miomas, con los volúmenes que presentaban en el momento de la cirugía, tanto en el grupo total (n=57) como en el grupo previamente tratado con gestágenos + Fe (n=44), siendo incluso los valores más elevados al final del tratamiento, aunque no llegan a alcanzar niveles de significación estadística ( $p>0.05$ -NS). (5.5 % mayor para los miomas, 2.4% mayor para el volumen del útero. Los resultados se presentan en la tabla siguiente.

Grupo B. Evolución utero y mioma/s desde el momento del diagnóstico hasta cirugía, en el grupo completo (n=57) y grupo con tratamiento (n=44)

	Previo $\pm$ DS	Final $\pm$ DS	% Dif.	SE
<b>Utero ( n=57)</b>	438.18 $\pm$ 456.9	456.9 $\pm$ 389	+ 4.2	NS
<b>Tratamiento (n=44)</b>	472.05 $\pm$ 406.5	483.5 $\pm$ 400	+ 2.4	NS
<b>Mioma/s(n=57)</b>	206.8 $\pm$ 252.9	219 $\pm$ 276.5	+ 5.8	NS
<b>Tto (n=44)</b>	190.07 $\pm$ 220.1	191.4 $\pm$ 216.2	+ 0.7	NS
<b>Utero+ mioma (n=57)</b>	503.7 $\pm$ 425.8	514.6 $\pm$ 413.9	+ 2.1	NS
<b>Tto (n=44)</b>	484 $\pm$ 400	496.3 $\pm$ 393.9	+ 2.5	NS

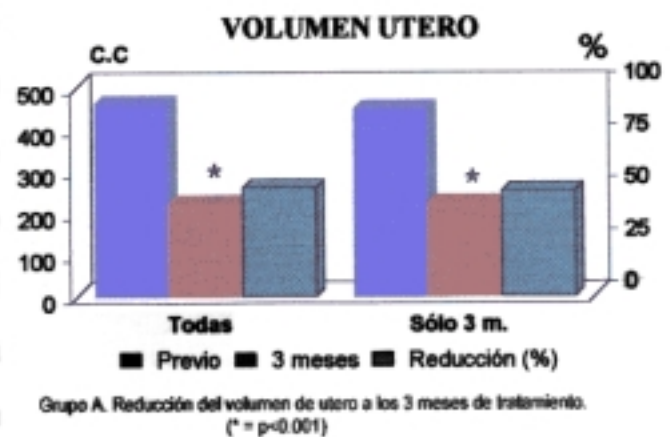
El ligero aumento final que experimentaron todos los subgrupos, vino determinado por el sesgo que introducen dos casos en los que se produjo un considerable aumento del útero y mioma durante el tratamiento. Corregidos estos dos casos, las cifras no experimentan apenas variación.

**4.4.2.- MODIFICACIONES EN GRUPO A.**

En el análisis del grupo A distinguiremos dos subgrupos: resultado del tratamiento hasta los 3 meses (n=57) y las mujeres con tratamiento prolongado mas de 3 meses (n=35).

**4.4.2.1 VOLUMEN ÚTERO.**

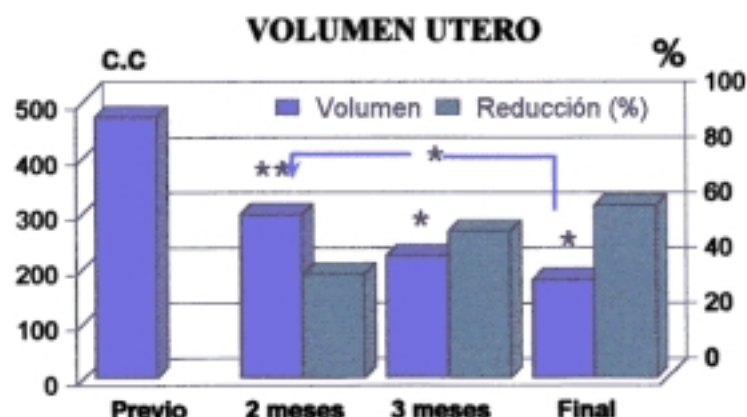
El volumen previo del útero para el grupo A (n=57) era de 462.69±464.2 c.c. y a los tres meses de tratamiento era de 222.37±191.5 cc, significativo (p<0.001). La reducción es del 51.9%. Las que sólo recibían 3 meses de tratamiento (n=22), tenían al inicio 449.94±755.5 c.c., y al final 222.77±204.34 (ES. p<0.001). La reducción es del 50.2% con relación al valor previo.



Para las que recibían más de tres meses de tratamiento (n=35), el valor inicial era de 471.3±568.2 c.c.; a los 2 meses 295.1±341.19 c.c. (casi significativo ,p<0.1, p>0.05), no resulta significativo por la dispersión (DS elevado), pero la reducción es del 37.3% con relación al valor previo. A los tres meses 221.3±184.5 c.c. (p<0.001), con una reducción del 53% con relación al valor previo y del 25 % con relación al volumen del 2º mes de tratamiento. Al final del tratamiento, el volumen fue de 177.07±154.2 c.c., significativo p<0.001 para volumen previo y 2º

mes. (NS) con relación al tercer mes de tratamiento con GnRH-a. El porcentaje de reducción es progresivo:

62.4 % con valor inicial, 40 % con segundo mes y 20 % con tercer mes. Estos valores se representan en la figura adjunta y tabla siguiente.



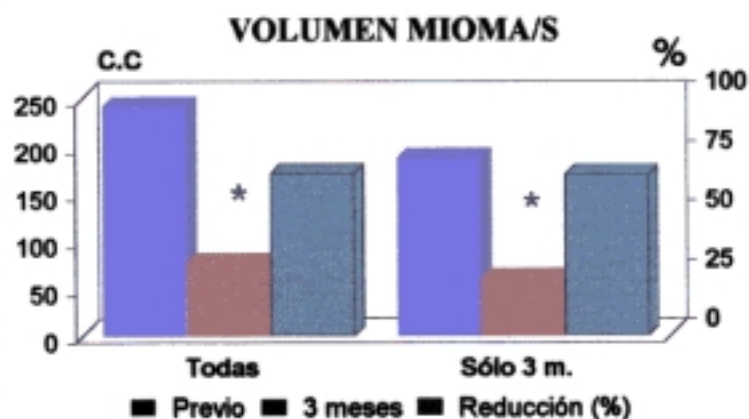
Grupo A. Reducción del volumen de utero según el tiempo de tratamiento. (\* = p<0.001, \*\*= NS)

Volumen utero: reducción, niveles de significación y porcentaje de reducción.

	Previos (*)	8 semanas (**)	12 semanas (***)	16 a 24 semanas
<b>Volumen</b>	471.3±568.2	295.1±341.19	221.3±184.5	177±154.2
<b>SE</b>		* NS (p>0.05)	* p<0.001 ** NS	* p<0.001 ** p<0.001 *** NS
<b>Reducción (%)</b>		* 37.3%	* 53,% **25	* 62.4,% ** 40% *** 20%

#### 4.4.2.2.- VOLUMEN MIOMA/S

El volumen previo del mioma para el grupo A (n=57) fue de 242.9±478.4 c.c. y a los tres meses de tratamiento 76.8±104.3 c.c., significativo (p<0.001). La reducción es del 68.3 %. Las que sólo reciben 3 meses de tratamiento (n=22), tenían al inicio 188.4±110.2 c.c. y al final 60.6±110.2 c.c.. (ES. p<0.001). La reducción es del 67.8 % con relación al valor previo.

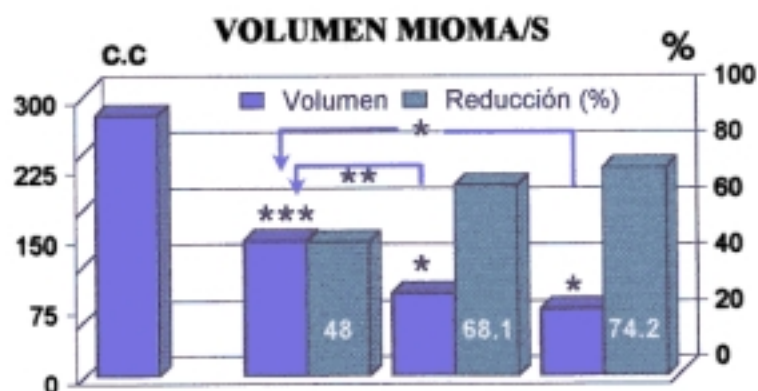


Grupo A. Reducción del volumen de utero a los 3 meses de tratamiento. (\* = p<0.001)

Para las que recibían más de tres meses de tratamiento (n=35), el valor inicial era de 279.8±299.8 c.c.; a las 8 semanas fue de 145.4±159.7 c.c.. (ES p<0.05). La reducción es del 48 % con relación al valor previo. A las 12 semanas, el volumen es 89.16±99.5, (p<0.001), con una reducción del 68.1 % con relación al valor previo y del 38.7 %

con relación al volumen del 2º mes de tratamiento (p<0.01). Al final del tratamiento (16 a 24 semanas), el volumen alcanzó 72.1±96.9 c.c., significativo p<0.001 para volumen previo y de 8

semanas. (NS) con relación a las 12 semanas de tratamiento. El porcentaje de reducción es progresivo: 74.2 % con valor inicial, 50.4 % con las 8 semanas de tratamiento y 19 % con las 12 semanas. Estos valores se representan en la figura adjunta y tabla siguiente.



Volumen mioma/s: reducción, niveles de significación y porcentaje de reducción.

	Previos (*)	8 semanas (**)	12 semanas (***)	16 a 24 semanas
<b>Volumen</b>	279.8±299.8	145.4±159.7	89.16±99.5	72.14±96.9
<b>SE</b>		* (p<0.05)	* p<0.001 ** p<0.01	* p<0.001 ** p<0.001 *** NS
<b>Reducción (%)</b>		* 48 %	* 68 % **38.7 %	* 74.2 % ** 50.4 % *** 19 %

**4.4.2.3.- VOLUMEN ÚTERO MAS MIOMAS.**

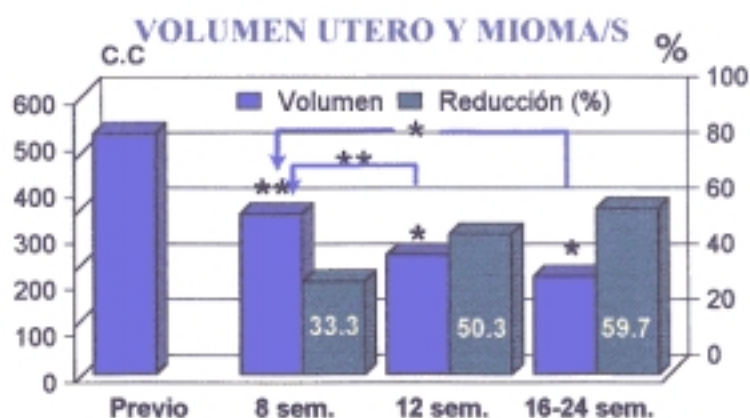
En los casos en que el mioma es pediculado (subseroso), o deforma excesivamente el útero, los volúmenes se toman independientemente y son sumados para hacer el total (útero + mioma), en los demás casos, el volumen útero + miomas se corresponde con el volumen global del útero.

Siguiendo la misma exposición que en los dos apartados anteriores, tenemos que el volumen previo del útero y mioma para el grupo A (n=57) fue de 525.6±567.2 c.c. y a los tres meses de tratamiento 246.4±199.6 c.c., significativo (p<0.001). La reducción es del 50.7 %. Las que sólo recibían 3 meses de tratamiento (n=22), tenían al inicio 468.1±745.7 c.c.. y al final 229.8±200.3 c.c.. (ES. p<0.001). La reducción es del 50.8 % con relación al valor previo.



Grupo A. Reducción del volumen de útero + mioma/s a los 3 meses de tratamiento. (\* = p<0.001)

Para las que recibieron más de tres meses de tratamiento (n=35), el valor inicial era de 521.6±567.2 c.c.; y a las 8 semanas 347.6±329.8 c.c.. (NS, p<0.1 p>0.05). La reducción es del 33.3 % con relación al valor previo. A las 12 semanas, el volumen fue de 258.9±201.3, (p<0.001), con una reducción del 50.3. % con relación al valor previo y del 25.5 % con relación al volumen del 2º mes de tratamiento (p<0.05). Al final del tratamiento (16 a 24



Grupo A. Reducción del volumen de útero y mioma/s en función del tiempo de tratamiento. (\* = p<0.001, \*\* = p<0.05)

semanas), el volumen era de  $210.1 \pm 176.7$  c.c., significativo  $p < 0.001$  para volumen previo y de 8 semanas. (NS) con relación a las 12 semanas de tratamiento. El porcentaje de reducción es progresivo: 59.7 % con valor inicial, 39.5 % con las 8 semanas de tratamiento y 18.8 % con las 12 semanas. Estos valores se representan en la figura adjunta y tabla siguiente.

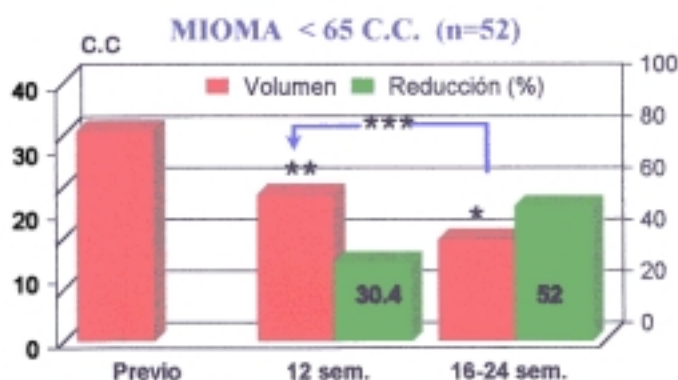
Volumen utero y mioma/s: reducción, niveles de significación y porcentaje de reducción.

	Previos (*)	8 semanas (**)	12 semanas (***)	16 a 24 semanas
<b>Volumen</b>	$521.6 \pm 567.2$	$347.6 \pm 329.8$	$258.9 \pm 201.3$	$210.1 \pm 176.7$
<b>SE</b>		* NS( $p > 0.05$ )	* $p < 0.001$ ** $p < 0.05$	* $p < 0.001$ ** $p < 0.001$ *** NS
<b>Reducción (%)</b>		* 33.3 %	* 50.3 % **25.5 %	* 59.7 % ** 39.5 % ***18.8 %

**4.4.2.4.- MODIFICACIONES SEGÚN EL TAMAÑO PREVIO DE LOS MIOMAS.**

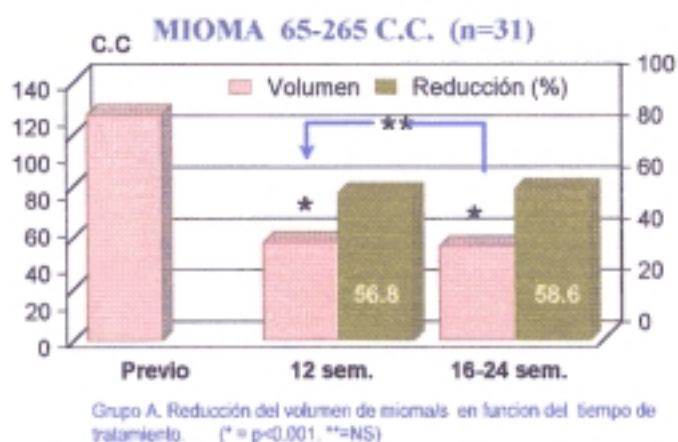
Divididos los miomas en tres grupos, como se ha descrito previamente (1= $<65$  c.c., 2= $65-265$  c.c., 3= $>265$  c.c.), se estudiaron las modificaciones de cada uno de estos subgrupos durante el tiempo de tratamiento.

1.- En el subgrupo menor de 65 c.c. ( $n=52$ ), el volumen previo era de  $32.66 \pm 18.4$ ; a las 12 semanas de tratamiento fue igual a  $22.7 \pm 14.4$  c.c. (ES  $p < 0.01$ ) con reducción del 30.4%, y al final, alcanzó los  $15.6 \pm 11.3$  c.c. ( $p < 0.001$  con valor previo y NS con volumen a las 12 semanas). La reducción es del 52 % con valor previo y del 31 % con relación a las 12 semanas.

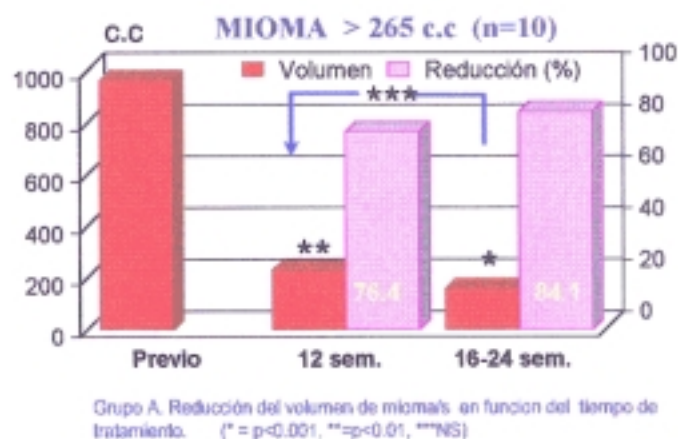


Grupo A. Reducción del volumen de miomas en función del tiempo de tratamiento. (\* =  $p < 0.001$ , \*\* =  $P < 0.01$ , \*\*\* = NS)

2.- Para el subgrupo 65-265 c.c. (n=31) el valor previo era de 122.5±42.3. A las 12 semanas median 52.8±34.5 (p<0.001) y la reducción es del 56.9 %. Al final, el volumen era de 50.7±39.3, con una significación p<0.001 con valor previo y (NS) con valor a los tres meses. La reducción es del 58.6 % con previa y sólo el 4 % con el volumen a los tres meses.



3- Mayor de 265 c.c.: En este subgrupo (n=10), el valor inicial era de 964.4±846.7 c.c. A los 3 meses era de 227.5±176.6 (p<0.01) con una reducción del 76.4%. Al final del tratamiento, el volumen era de 157.3±153.3 (p<0.001, NS con 3 meses). El porcentaje de reducción es del 84.1%, y del 30.8 % con relación al volumen de los 3 meses.

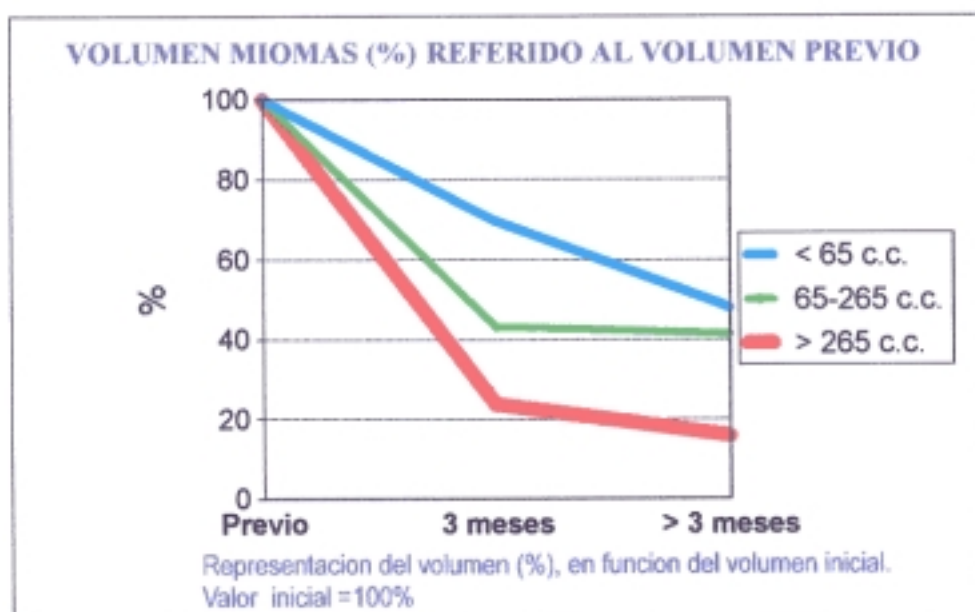


.En la siguiente tabla, se representan los volúmenes, significación estadística y porcentaje de modificación de los miomas, en función de su tamaño inicial.

En el gráfico siguiente, se observa la diferencia en el porcentaje de reducción de los miomas. según el volumen inicial de los mismos

Volumen mioma: reducción, niveles de significación y porcentaje de reducción, en función de su volumen inicial..

	Previos (*)	12 semanas (**)	16 a 24 semanas
<b>&lt; 65 c.c. (n=52)</b>			
<b>Volumen</b>	32.66±18.42	22.71±14.4	15.65±11.3
<b>SE</b>		* p<0.01	* p<0.001 ** NS
<b>Reducción (%)</b>		* 30.4 %	* 52 % ** 31 %
<b>65-265 c.c. (n=31)</b>			
<b>Volumen</b>	122.55±42.3	52.82±34.5	50.7±39.3
<b>SE</b>		* p<0.001	* p<0.001 ** NS
<b>Reducción (%)</b>		* 56.8 %	* 58.6 % ** 4 %
<b>&gt; 265 c.c. (n=10)</b>			
<b>Volumen</b>	964.4±846.7	227.5±176.6	157.3±153.3
<b>SE</b>		*p<0.01	* p<0.001 ** NS
<b>Reducción (%)</b>		* 76.4 %	* 84.1 % ** 30.8 %



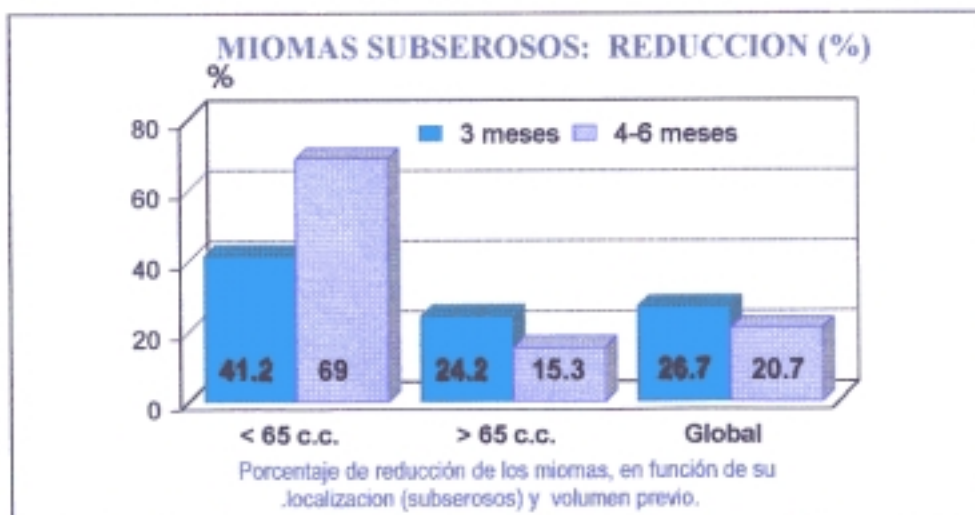
**4.4.2.5.- MODIFICACIONES DEL MIOMA, EN FUNCIÓN DE LA LOCALIZACIÓN Y DE LOCALIZACIÓN Y VOLUMEN.**

Analizamos los cambios según la localización del mioma (subseroso, intramural, submucoso) y combinando el volumen y localización.

**A.- Subserosos.** 25 miomas tenían localización subserosa. El volumen global era de  $97.5 \pm 97.9$  c.c.. A los 3 meses median  $71.4 \pm 64.5$  c.c.. (NS) y al final  $77.27 \pm 73.48$  c.c.. (NS). La reducción es del 26.7 % para 3 meses y del 20.7 % al final. Entre los 3 meses de tratamiento y el final, se produce un aumento no significativo del 8.2 %.

En los tumores subserosos menores de 65 c.c. (n=13) , la reducción era del 41.2 % a los 3 meses ( $p < 0.05$ ) y del 69 % al final ( $p < 0.01$ ). Entre los 3 meses y el final, se produce una reducción del 47.2 % (NS).

Los miomas de más de 265 c.c. son en número de 2, por lo que se suman a los de volumen intermedio, quedando el grupo constituido por los miomas de más de 65 c.c. (n=12). El volumen medio inicial era de  $146.4 \pm 143.9$  c.c.. A los 3 meses alcanzaba  $110.9 \pm 129.4$  c.c.. y al final  $123.99 \pm 135$ . La reducción es del 24.2 % (NS) a los 3 meses, y sólo del 15.3 % (NS) al final del tratamiento. Entre los 3 meses y el final se produce un aumento del 11.7 % (NS), merced a dos miomas que aumentan significativamente de tamaño. En figura y tabla siguientes, se representan estos resultados.



Miomas subserosos (n=25). Modificaciones según volumen y localización.

	Previo	12 semanas	%	16-24 semanas	%
< 65 c.c. (n=13)	34.02±55.6	19.99±18	41.2	10.54±16.7	69
> 65 c.c. (n=12)	146.4±143.9	110.9±129.4	24.2	123.9±135	15.3
Global	97.5±97.9	71.4±64.5	26.7	77.27±73.4	20.7

**B.- Intramural.-** Esta localización se daba en 56 miomas. El volumen global era de 197.17±207.5 c.c.. A los 3 meses median 46.44±47.44 c.c. (p<0.001), lo que supone una reducción del 76.4 %, y al final 40±28. c.c.. (p<0.001). La reducción es del 79.7 % y del 13.8 % en relación con los 3 meses.

En los tumores intramurales menores de 65 c.c. (n=31) , la reducción es del 39.8 % a los 3 meses (p<0.05) y del 64.7 % al final (p<0.05). Entre los 3 meses y el final, se produce una reducción del 41.4 % (NS).

En los miomas de 65-265 c.c. (n=17), el volumen medio inicial era de 116.78±41.4 c.c.. A los 3 meses era de 47.89±24.03 c.c.. y al finalizar, 41.76±22.5 c.c.. La reducción es del 59 % (p<0.001) a los 3 meses, y del 64.2 % (p<0.001) al final del tratamiento. Entre los 3 meses y el final se produce una reducción del 12.7 % (NS) .

Los miomas de más de 265 c.c. en número de 8, median antes del tratamiento 546.8±330.7 c.c.. A los tres meses 183.3±174.65 c.c. y al final 74.16±64.8 c.c. La reducción es del 66.4 % (p<0.001) a los 3 meses y del 86.4 % (p<0.001) al final. Entre los 3 meses y el final se produce una reducción del 59.5 % ( p<0.05). En figura y tabla siguientes, se representan estos resultados.



Miomas intramurales (n=56). Modificaciones según volumen y localización.

	Previo	12 semanas	%	16-24 semanas	%
< 65 c.c. (n=31)	23.27±17.76	14±10.99	39.8	8.2±4.4	64.7
65-265 c.c (n=17)	116.78±41.4	47.89±24.03	59	41.76±22.58	64.2
> 265 c.c. (n=8)	546.8±330.7	183.3±174.65	66.4	74.16±64.88	86.4
<b>Global</b>	197.17±207.5	46.44±47.47	76.4	40±28.07	79.7

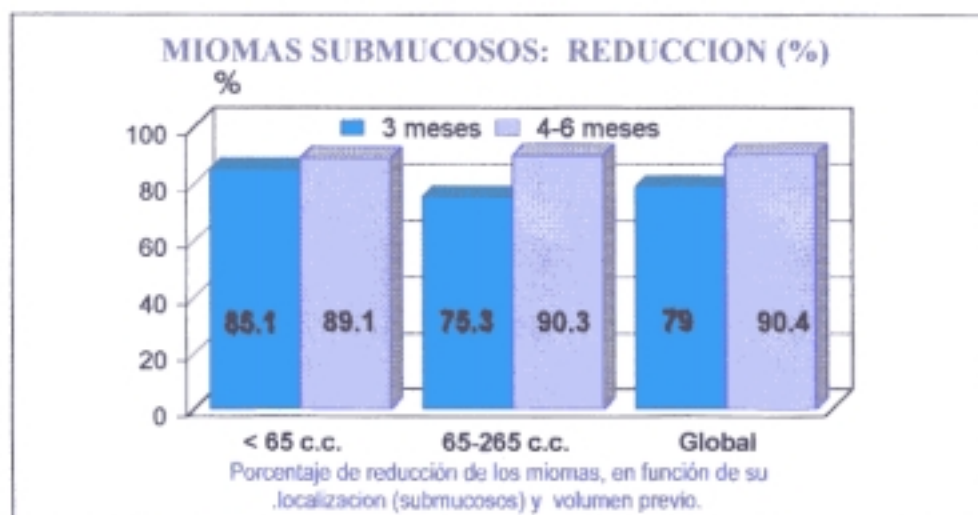
**C.- Submucoso.** Los miomas submucosos (n=12) tenían un volumen global de 46±18 al inicio . A los 3 meses el volumen medio era de 9.69±5.7 c.c. (p<0.001) y el número fue de 7 (habían desaparecido 5 miomas) con una reducción en porcentaje del 79 % .Al final del tratamiento, el volumen medio era de 4.39±1.23 c.c y la reducción es del 90.4 %. En relación con los 3 meses la reducción es del 54.6 % (p<0.01)

En los miomas submucosos menores de 65 c.c. (n=8) , la reducción es del 85.1 % a los 3 meses (p<0.001) (desaparecen 5 miomas), y del 89.4 % al final (SE= niveles pequeños para significación estadística) Entre los 3 meses y el final, se produce una reducción del 26.8 % aunque no es valorable estadísticamente.

En los miomas de 65-265 c.c. (n=4), el volumen medio inicial era de 114.14±54.54 c.c.. A los 3 meses 28.08±17.58 c.c.. y al final era de 11.06±3.04 c.c.. La reducción es del 75.3 % (p<0.001) a los 3 meses, y del 90.3 % (p<0.001) al final del tratamiento. Entre los 3 meses y el final se produce una reducción del 60 % (p<0.001) .

No existe ningún mioma en el apartado de más de 265 c.c.

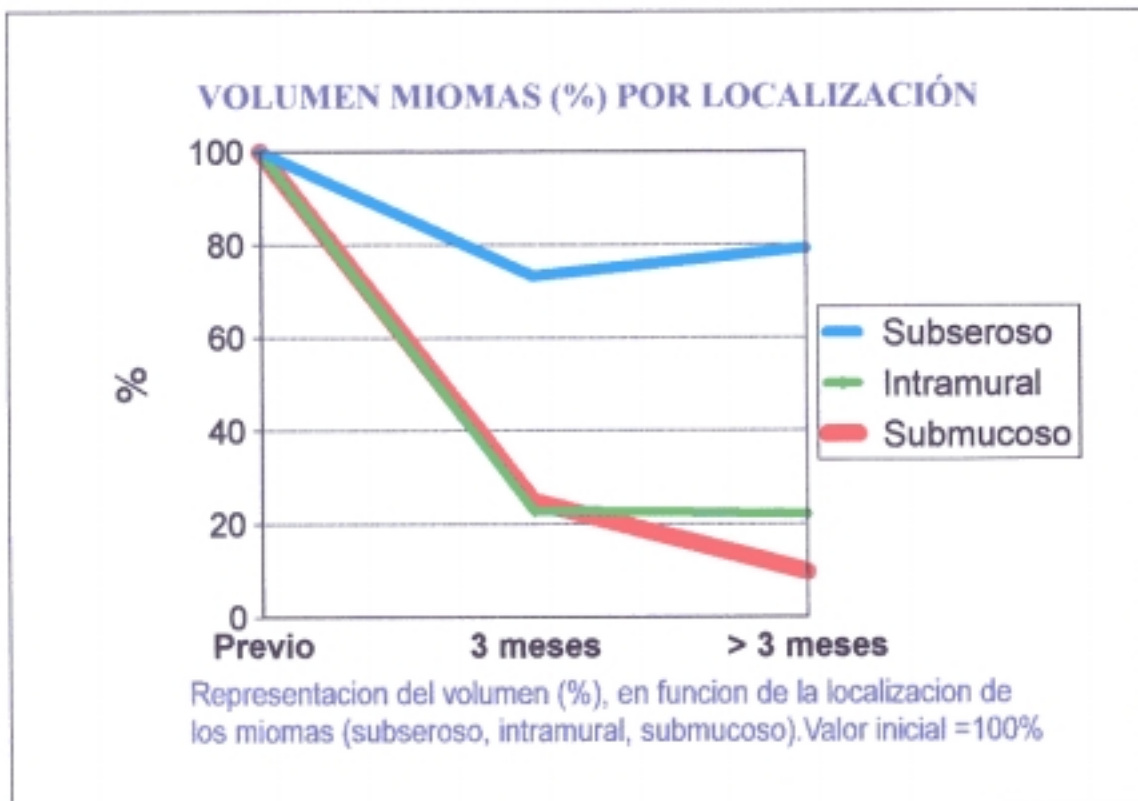
En figura y tabla siguientes, se representan estos resultados.



Miomas submucosos (n=12). Modificaciones según volumen y localización.

	Previo	12 semanas	%	16-24 semanas	%
< 65 c.c. (n=8)	9.03±6.9	1.34±0.79	85.1	0.98±	89.1
65-265 c.c (n=4)	114.14±54.54	28.08±17.58	75.3	11.06±3.04	90.3
Global	46±18	9.69±5.7	79	4.39±1.23	90.4

En la figura siguiente representamos, en porcentaje, el volumen de los miomas, teniendo en cuenta su localización (subseroso, intramural, submucoso). El valor previo supone el 100 % del volumen y los valores siguientes suponen el porcentaje referido a ese valor previo del 100 %.



**4.5.- RESULTADOS EN RELACIÓN CON EL ESTUDIO DOPPLER COLOR EN EL GRUPO A.**

**4.5.1.- ÍNDICE DE RESISTENCIA (IR) EN ARTERIA UTERINA Y PERITUMORAL.**

En el conjunto de mujeres a las que se procesó el IR en arteria uterina (n=47) el IR medio±DS al inicio del tratamiento era de 0.761±0.049 y a los tres meses de tratamiento es de 0.836±0.05, con un aumento estadísticamente significativo (p<0.001). En las mujeres que continuaron tratamiento por más d 3 meses, (n=24), la media del IR en arteria uterina es de 0.845±0.053 (NS con el valor a los tres meses).

El IR tomado en los vasos peritumorales (n=36), presentaba un valor previo de  $0.625 \pm 0.06$ . A las 12 semanas era de  $0.705 \pm 0.06$  con un aumento ES (p<0.001). En el grupo de mujeres

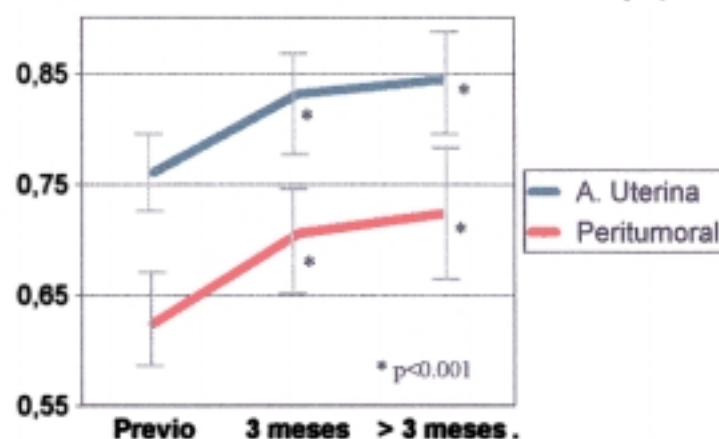
que continuaron tratamiento (n=19) la media fue de  $0.723 \pm 0.1$  NS (p>0.05) con relación a los 3 meses de tratamiento.

En la tabla siguiente se especifican los datos.

Índice de resistencia (IR) en arteria uterina y vasos peritumorales en grupo A.

	Previo	12 semanas	SE	16-24 semanas	SE
IR A. Uterina (n=47)	$0.746 \pm 0.04$	$0.836 \pm 0.05$	p<0.001	$0.822 \pm 0.05$	p<0.001
IR Preitumoral (n=36)	$0.625 \pm 0.05$	$0.705 \pm 0.06$	p<0.001	$0.723 \pm 0.11$	p<0.001

**DOPPLER COLOR-ÍNDICES DE RESISTENCIA (IR)**

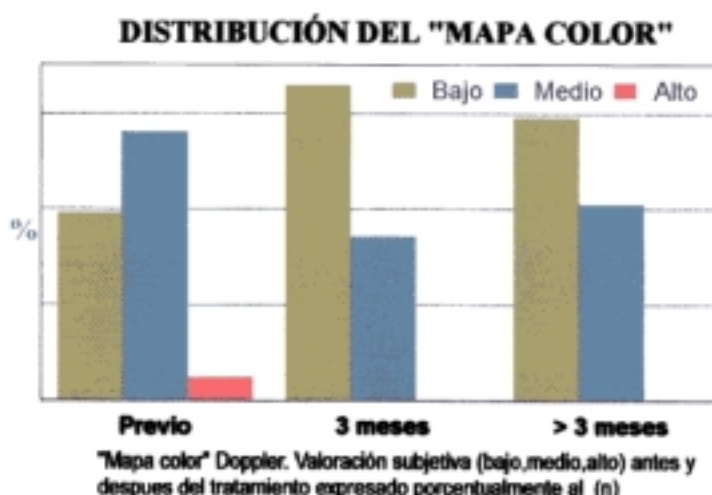


Representación del índice de resistencia (IR) en arteria uterina y vasos peritumorales, antes, durante y al final del tratamiento

4.5.2.- VALORACIÓN DE LOS CAMBIOS EN EL "MAPA COLOR".-

El "mapa color" se valoró subjetivamente, como queda explicado en el capítulo anterior en tres categorías: bajo, medio, alto. Fue valorado en 41 mujeres,

y se clasificó como bajo en 16 casos, medio en 23 casos y alto en 2 casos. Después de tres meses de tratamiento, la nueva valoración era: bajo en 27 casos, medio en 14 casos y alto ningún caso. En 22 casos de los que tenían



valoración previa del "mapa color", se continua tratamiento por más de tres meses, y el resultado era: bajo en 13 casos, medio en 9 casos y alto en ningún caso.

Estos datos y porcentajes se representan en la figura adjunta y tabla siguiente.

"Mapa color" Doppler. Valoración subjetiva, antes y despues del tratamiento.)

"Mapa color" (n=41)9	Previo	%	3 meses	%	> 3 meses (n=22)	%
Bajo	16	39	27	65.8	13	59
Medio	23	56	14	34.1	9	40.9
Alto	2	4.8	0	0	0	0

**4.6.- DESTINO FINAL DE LAS PACIENTES.-**

**4.6.1.- CIRUGIA.-**

Para el grupo B, el destino final de todas las pacientes (n=57) fué, según protocolo, la cirugía (histerectomía total).

En el grupo A , 29 mujeres (50.8 % del grupo) fueron operadas. En 8 casos se practicó miomectomía (miomectomía simple en 5 casos, miomectomía múltiple en 3 casos) que se corresponden con las paciente que consultaban por esterilidad o infertilidad. Si excluimos estos 8 casos de obligada cirugía desde el principio, queda un remanente de 49 mujeres, de las que son operadas 21 (42.8 %)

En 21 casos se practicó histerectomía, (14 histerectomía abdominal, 7 histerectomía vaginal asistida por laparoscopia -LAVH-), de las que 18 se practican en las 3-5 semanas siguientes a la última dosis de tratamiento, y en 3 casos fueron diferidas (tras un intento de evitar cirugía), por recuperación o empeoramiento de los síntomas. (1 caso a los 6 meses, 1 a los 10 meses y 1 a los 19 meses).

En 10 de los casos habían llevado un tratamiento prolongado más de 3 meses, de las que 3 eran miomectomías.

Estos datos se exponen en la tabla siguiente:

**Datos de la cirugía post-tratamiento en grupos A y B.**

<b>Grupo B</b>			
<b>CIRUGIA:</b>	<b>Histerec. Abd.</b>	<b>57</b>	<b>100 %</b>
<b>Grupo A</b>			
<b>CIRUGIA:</b>		<b>29</b>	<b>50.8 %</b>
	<b>Histerct. Abd.</b>	<b>14</b>	
	<b>LAVH</b>	<b>7</b>	
		<b>21</b>	<b>42.8 %</b>
	<b>Miomectomia</b>	<b>8</b>	
	<b>Inmediata</b>	<b>26</b>	
	<b>Diferida</b>	<b>3</b>	

**4.6.2.- SÓLO TRATAMIENTO MÉDICO.-**

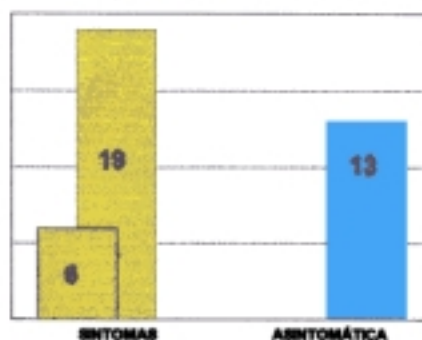
31 mujeres recibieron, en principio, sólo tratamiento médico, de las que 3 fueron operadas posteriormente, como ya se ha explicado, quedando el grupo final constituido por 28 mujeres (49.1 %) que no recibieron tratamiento quirúrgico.

Los motivos por los que no recibieron tratamiento quirúrgico se exponen en la tabla siguiente y son:

- \* **Menopausia espontánea** 8 casos que supone un 28.5 % de los casos.
- \* **No recuperación de la sintomatología previa.** En 19 casos tenían

sintomatología subjetiva previa (uno o más síntomas) (16 dismenorrea, 11 dolor pélvico, 11 tensión abdominal ). Al final del seguimiento (más de 18 meses), en 13 casos (68.4 %) estaban asintomáticas, y en 6 casos (31.6 %), la sintomatología es menos intensa y la paciente decide no ser operada.

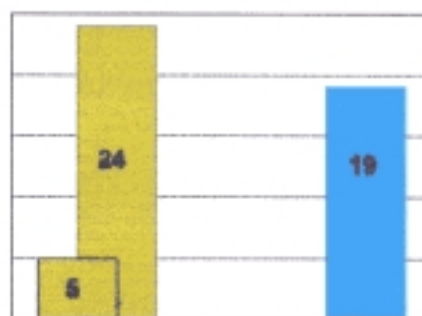
**SINTOMAS SUBJETIVOS POST-TRATAMIENTO**



Evolucion de los síntomas subjetivos a los 18 meses de finalizar el tratamiento. (n=19 con sintomatología previa)

Hiper-polimenorrea y/o metrorragia previa. 22 mujeres tenían hiper-polimenorrea previa, de las que 12 mujeres también presentaban metrorragias y otras dos mujeres presentaban sólo metrorragia (24 mujeres presentaban sangrado anormal). A lo largo del seguimiento, 19 mujeres (79.1 %) permanecen sin sangrado (8 de estas 19 mujeres entran en

**SANGRADO ANÓMALO POST-TRATAMIENTO**



Evolucion de hiper-polimenorrea y/o metrorragia a los 18 meses de finalizar el tratamiento. (n=24 con sangrado anormal previo)

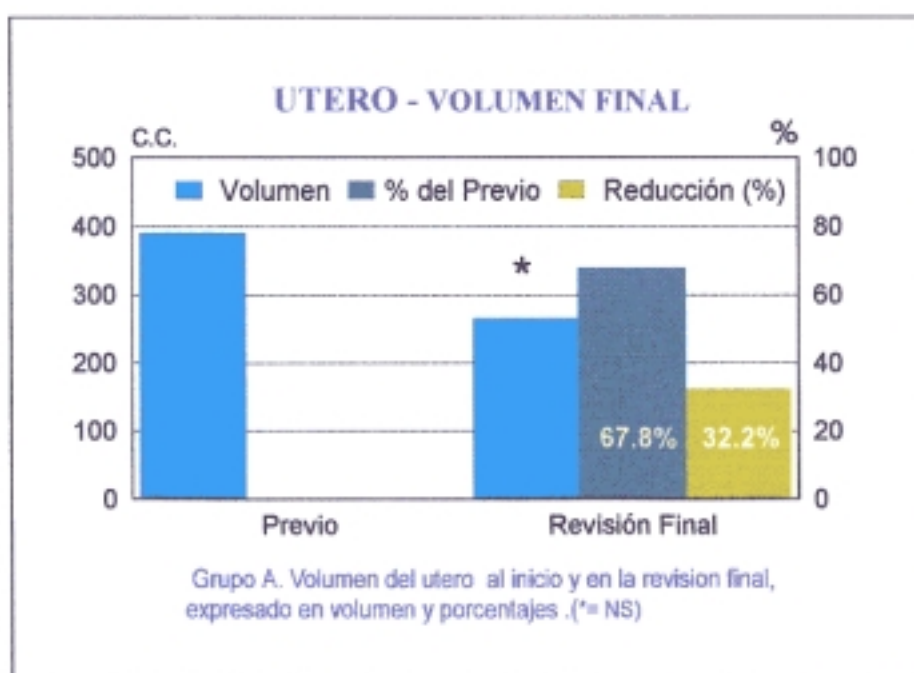
menopausia espontánea), y 5 recuperan el sangrado anómalo (20.8 %), de las que en 4 casos el sangrado es de menor intensidad y en un caso es de igual intensidad. Las mujeres decidieron no ser operadas, pasando a una segunda fase de tratamiento. Tres mujeres habían recuperado el sangrado con mayor intensidad, pero están fuera de este grupo, pues se corresponden con las 3 operadas por recidiva de los síntomas.

#### 4.6.3.- MODIFICACIONES EN VOLUMEN (RECIDIVA).-

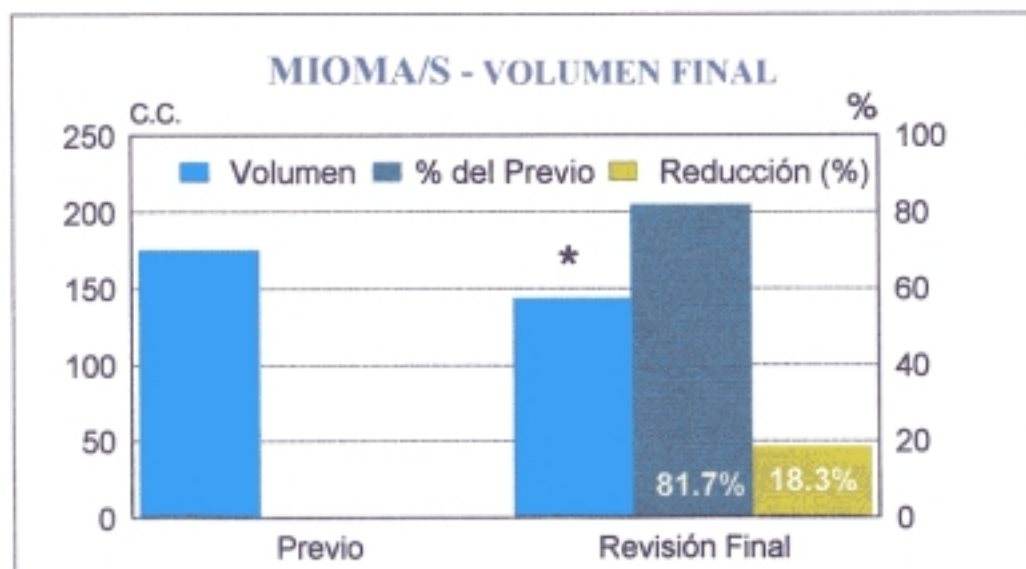
##### 4.6.3.1.- MODIFICACIONES DE ÚTERO Y MIOMAS.-

El útero, globalmente, experimentó modificaciones en su volumen, en relación con el volumen inicial y el alcanzado durante el tratamiento. Estas modificaciones son referidas a las 28 mujeres que alcanzaron revisiones de más de 18 meses post-tratamiento .

El volumen inicial del útero en esta serie (n=28) era de  $390.64 \pm 546.9$  c.c., y en la revisión a 18 meses era de  $264.85 \pm 221.54$  c.c.. No llega a alcanzar una significación estadística (NS), sin embargo el volumen final alcanzó sólo el 67.7 % del volumen inicial, es decir, presenta una reducción del 32.2 % con relación al volumen inicial.

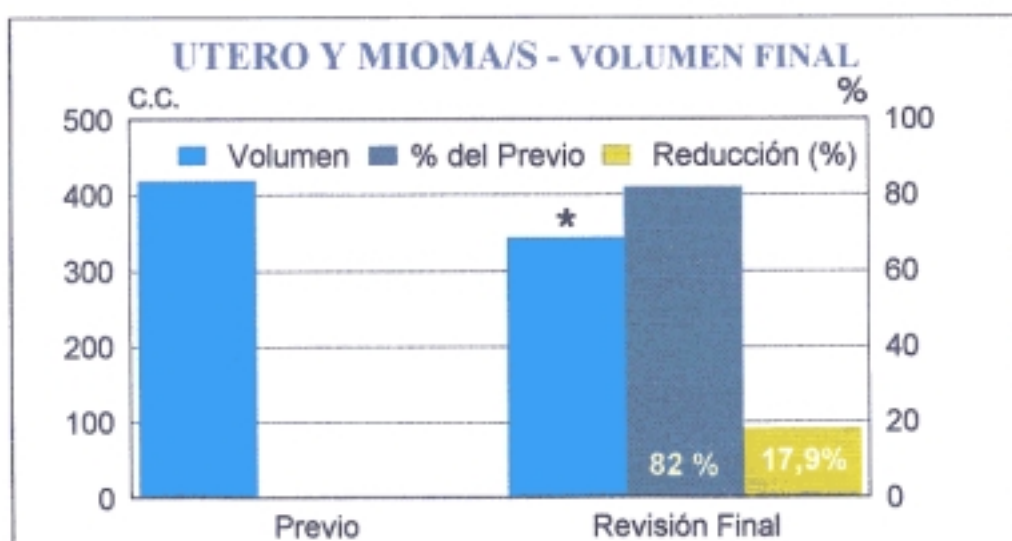


El volumen inicial del **mioma/s** era de  $175.4 \pm 415.4$  c.c. y el final (a 18 meses) de  $143.31 \pm 76.61$  c.c. (NS) alcanzando, en volumen, el 81.7 % del volumen inicial. La reducción con relación al volumen inicial es del 18.3 %.



Grupo A. Volumen de los miomas al inicio y en la revisión final, expresado en volumen y porcentajes. (\*= NS)

**Útero + miomas** presenta un volumen inicial de  $418.12 \pm 538.15$  c.c. y el final es de  $342.85 \pm 216.11$  c.c.. Representa el 82 % del inicial, con una reducción del 17.9 %.



Grupo A. Volumen del útero y los miomas al inicio y en la revisión final, expresado en volumen y porcentajes. (\*= NS)

Estos valores se representan en la tabla siguiente y figuras adjuntas.

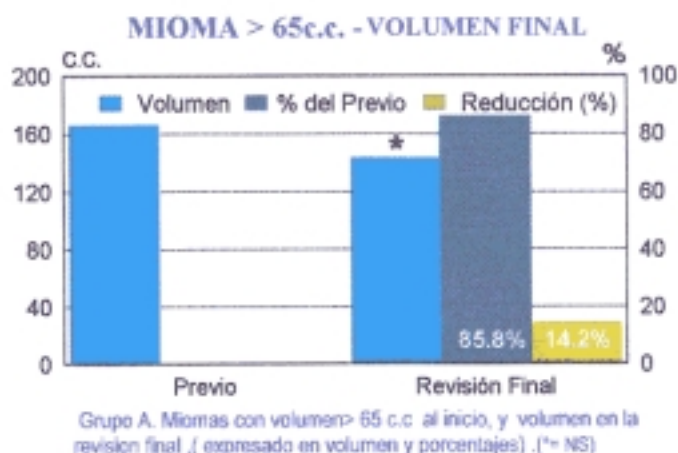
Volumen de útero y mioma/s al inicio del tratamiento y en la revisión final (más de 18 meses) (n=28)

Previo	Revisión final	% del Previo	Reducción %
<b>Útero</b>			
390.64±546.93	264.85±221.54	67.8	32.2
<b>Mioma/s</b>			
175.43±415.43	143.31±76.61	81.7	18.3
<b>Útero + Mioma/s</b>			
418.12±538.45	342.85±216.11	82	17.9

**4.6.3.2.- MODIFICACIONES DE LOS MIOMAS EN FUNCIÓN DE SU TAMAÑO INICIAL.-**

Analizamos los miomas en función del tamaño inicial y los dividimos en dos categorías: mayor de 65 c.c. y menor de 65 c.c.

Los miomas mayores de 65 c.c., tenían un volumen promedio de 166.55±415.75 c.c. al inicio, y a los 18 meses de revisión 142.91±73 c.c (NS). El nivel de porcentaje con relación al valor inicial es de 85.8 %, lo que supone una reducción del 14.2%.



Estos valores se representan en la tabla siguiente y figuras adjuntas.

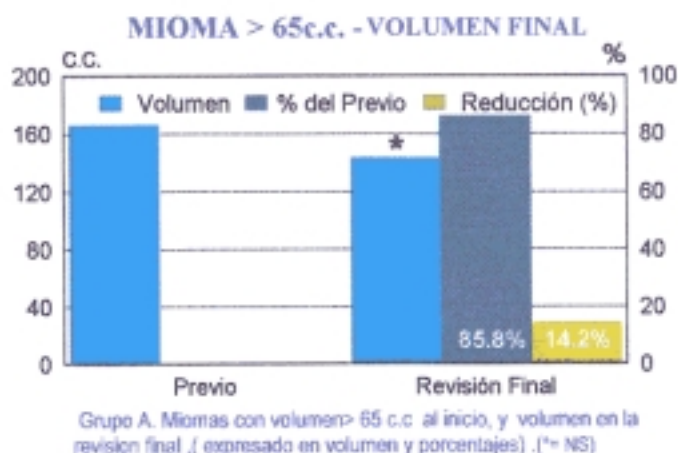
Volumen de útero y mioma/s al inicio del tratamiento y en la revisión final (más de 18 meses) (n=28)

Previo	Revisión final	% del Previo	Reducción %
<b>Útero</b>			
390.64±546.93	264.85±221.54	67.8	32.2
<b>Mioma/s</b>			
175.43±415.43	143.31±76.61	81.7	18.3
<b>Útero + Mioma/s</b>			
418.12±538.45	342.85±216.11	82	17.9

**4.6.3.2.- MODIFICACIONES DE LOS MIOMAS EN FUNCIÓN DE SU TAMAÑO INICIAL.-**

Analizamos los miomas en función del tamaño inicial y los dividimos en dos categorías: mayor de 65 c.c. y menor de 65 c.c.

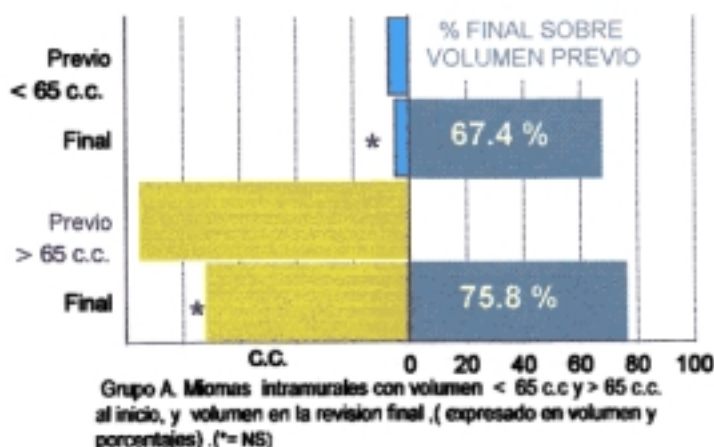
Los miomas mayores de 65 c.c., tenían un volumen promedio de 166.55±415.75 c.c. al inicio, y a los 18 meses de revisión 142.91±73 c.c (NS). El nivel de porcentaje con relación al valor inicial es de 85.8 %, lo que supone una reducción del 14.2%.



median  $1.9 \pm 1.82$  c.c. y al final  $1.7 \pm 1.62$  c.c., lo que supone un volumen del 89.8 % del inicial.

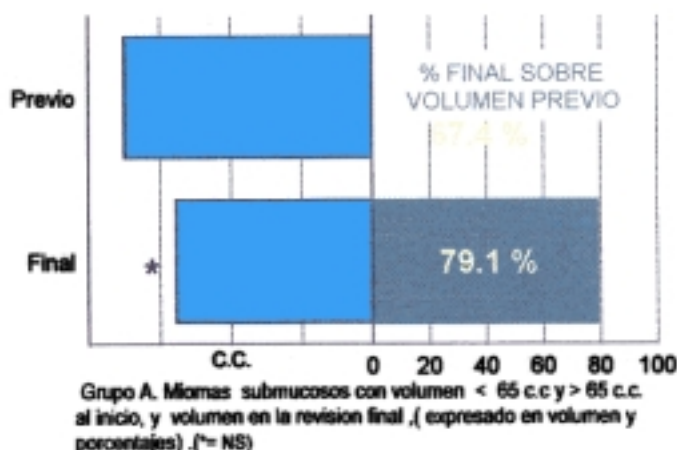
Los miomas de localización intramural mayores, median  $237.27 \pm 548.54$  c.c. y al finalizar el estudio  $179.78$  c.c. (NS). El volumen es el 75.77 % del volumen inicial. Los intramurales de menor tamaño, tenían un volumen medio de  $8.84 \pm 5.57$  c.c., y en la revisión final  $5.95 \pm 1.24$  c.c. (NS) El volumen es el 67.4 % del volumen inicial.

MIOMAS INTRAMURALES - REVISIÓN FINAL



En cuanto a los miomas de localización submucosa, globalmente, median  $70.02 \pm 70.7$  c.c. antes del tratamiento, y en la última revisión el volumen era de  $55.38 \pm 41.54$  c.c., lo que supone el 79.1 % del volumen inicial. Los submucosos más pequeños no pueden ser procesados dado su escaso volumen y número.

MIOMAS SUBMUCOSOS - REVISIÓN FINAL



En la tablas siguiente se resumen estos resultados.

Volumen de los miomas al inicio del tratamiento y en la revisión final, (más de 18 meses), en función de su localización

	Previo	Revisión final	% del Previo
<b>Subserosos : &gt; 65 c.c.</b>	79.84±41.38	71.61±34.56	88.4
<b>&lt; 65 c.c.</b>	1.9±1.82	1.7±1.62	89.8
<b>Intramural: &gt; 65 c.c.</b>	237.27±548.54	179.78±88.16	75.8
<b>&lt; 65 c.c.</b>	8.84±5.57	5.95±1.24	67.4
<b>Submucoso.</b>	70.02±70.71	55.38±41.54	79.1

#### 4.7.- EFECTOS SECUNDARIOS.-

Los efectos secundarios imputables a la acción de los GnRH-a se resumen en la tabla siguiente y serán valorados en el capítulo de comentarios.

Efectos secundarios imputables a la acción de los GnRH-a.

EFECTO	nº	%
<b>Sofocos</b>	51	<b>89.5</b> <b>(80-95)</b>
<b>Sequedad vagina. Prurito</b>	16	<b>28</b>
<b>Disminución líbido</b>	5	<b>8.8</b>
<b>Irritabilidad. Insomnio</b>	12	<b>21</b>
<b>Cefaleas</b>	6	<b>10.5</b>
<b>Mialgias. Artralgias.</b>	4	<b>7.5</b>
<b>Astenia. Cansancio</b>	9	<b>15.8</b>
<b>Mareos. Nauseas. Disminución de mamas. Aumento de peso. Etc.</b>		<b>5</b>

#### 4.8.- VALORACIÓN DE LOS PARÁMETROS QUIRÚRGICOS.-

##### 4.8.1.- PÉRDIDA DE SANGRE

###### DURANTE EL TIEMPO QUIRÚRGICO.-

En el grupo A (n=31), la pérdida hemática durante la intervención quirúrgica, valorada según los parámetros expuestos en el capítulo de "material y método", fue de  $399.88 \pm 188.62$  c.c., mientras que en el grupo B

(n=57), la cantidad fue de  $448.8 \pm 132.04$  c.c., resultando estadísticamente significativo ( $p < 0.01$ ).



##### 4.8.2.- TIEMPO QUIRÚRGICO.-

El tiempo invertido en la cirugía, contado desde incisión de piel a final de cierre, fue de  $81.14 \pm 19.52$  minutos para el grupo A, pero si excluimos las 7 LAVH realizadas, para comparar parámetros equivalentes, el tiempo de intervención fue de  $59.58 \pm 17.62$  minutos. Para el grupo B el tiempo medio de intervención era de  $71.75 \pm 19.29$ , significativo ( $p < 0.001$ ).



**4.8.3.- ESTANCIA MEDIA.-**

La estancia media hospitalaria fue de  $6.69 \pm 0.54$  días para el grupo A , y de  $7.4 \pm 1.61$  días para el grupo B. Significación estadística ( $p < 0.01$ ).

**4.8.3.- OTROS PARÁMETROS.-**

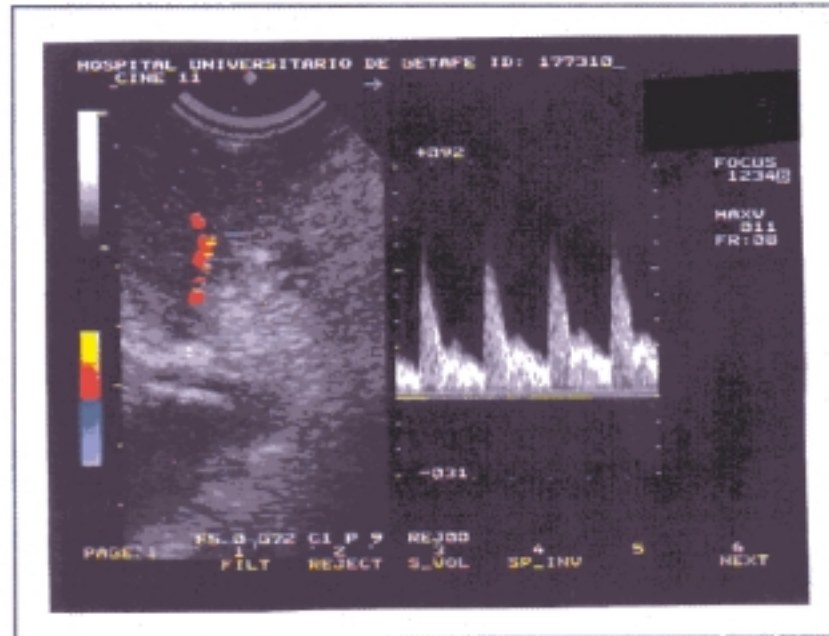
**Recuperación de la menstruación.-**

Una vez suspendido el tratamiento, la menstruación reaparece, para aquellas mujeres que no entran directamente en menopausia, en el plazo de  $69.93 \pm 16.4$  días. El plazo máximo fue de 17 semanas y el mínimo de 5 semanas.

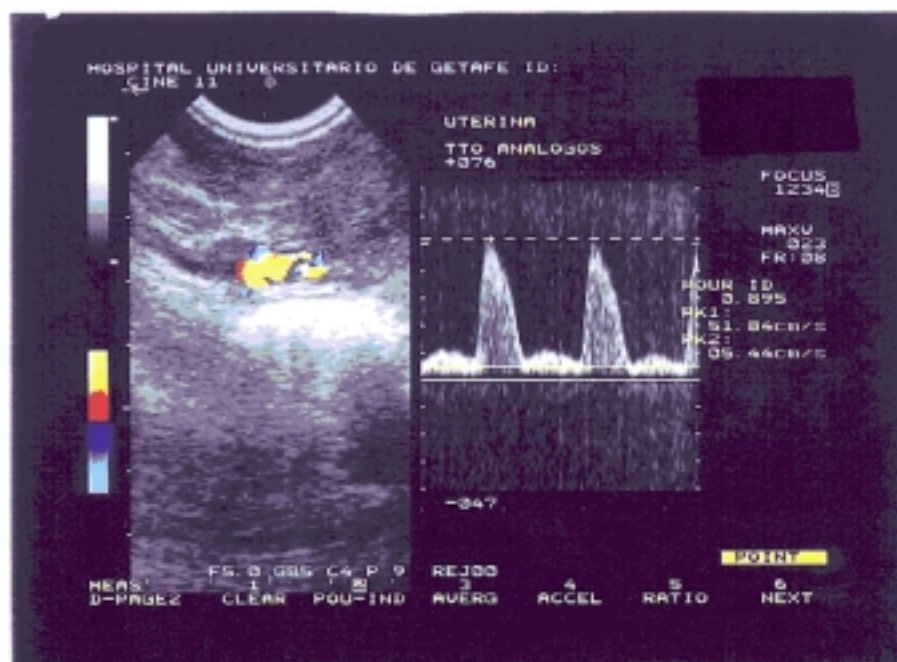
Otros parámetros como: dificultad quirúrgica, complicaciones intra y postoperatorias, incidencia de transfusiones etc., no son procesadas por no tener significación estadística.

En las fotografías siguientes observamos los cambios en el IR de la arteria uterina antes y después del tratamiento, así como las variaciones en la intensidad del "mapa color".

IR arteria uterina previo a tratamiento (IR=0.78)



IR en arteria uterina después de 3 meses de tratamiento. (IR=0.89)

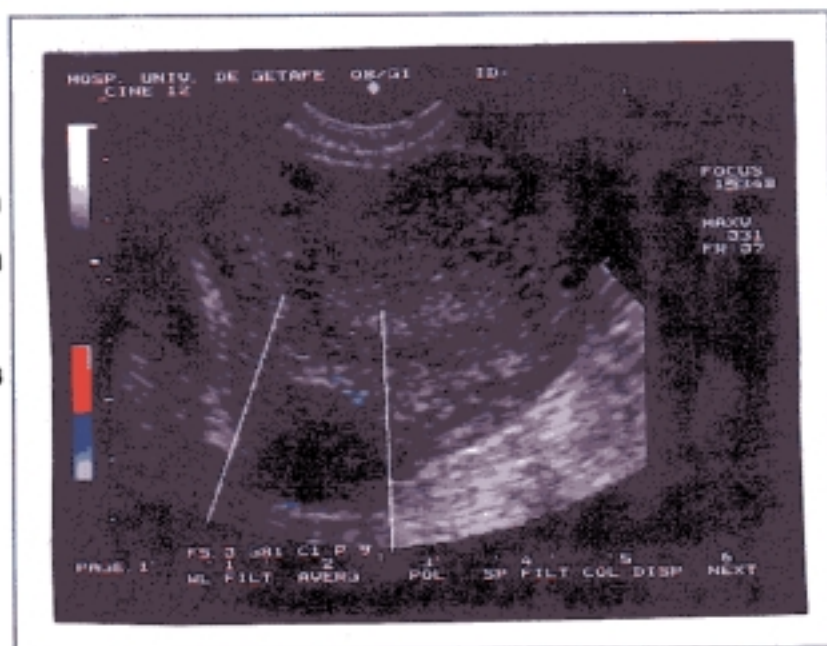


Cambios en el "mapa color" doppler antes y después el tratamiento.

Mapa color de tipo medio-alto previo a tratamiento.



Mapa color bajo, con gran disminución de la vascularización después de tres meses de tratamiento.



## **V - COMENTARIOS**

## 5.- COMENTARIOS.

### 5.1.- COMENTARIOS DE LAS VARIABLES EN FUNCIÓN DEL TRATAMIENTO

No encontramos ninguna diferencia en cuanto a resultados y tolerancia, entre los dos GnRH-a utilizados.

Los GnRH-a son drogas sumamente eficaces en cuanto a la acción supresora sobre el eje hipotálamo-hipófisis-ovario, como lo demuestra el hecho de que prácticamente todas las mujeres han estado en amenorrea después del primer sangrado por deprivación, a excepción de una que ha tenido menstruaciones escasas y otra con *spotting* leve. El efecto es reversible al cesar el tratamiento. La recuperación de la menstruación en aquellas mujeres que no han sido histerectomizadas, se produce entre las 8-15 semanas siguientes a la última dosis, con una media de  $10 \pm 2$  semanas, resultados similares al resto de las publicaciones.

La gran mayoría percibe una evidente mejoría objetiva y subjetiva en su sintomatología, prácticamente, desde el principio del tratamiento. En la sintomatología objetiva (hiper-polimenorrea y/o metrorragias) el control de la hemorragia anómala fue efectivo en más del 95 % de los casos, frente al grupo control que oscila entre el 25-68 % .Resultados similares son comunicados por Blanc y col.<sup>2</sup> que da un 86 % de mejoría global en la sintomatología funcional y Friedman<sup>151</sup> que señala una efectividad para el sangrado anómalo de más el 95 %. y Lumsden y col<sup>160</sup>, con más del 80 %. La sintomatología subjetiva (objetivada según la tabla de puntuación de Biberoglu), experimenta una evidente mejoría, aunque distinta según el tipo de síntoma, así, para la dismenorrea, la efectividad sobrepasa el 95 %, frente a un no significativo 16 % del grupo B. En el dolor pélvico

se muestra igualmente eficaz en más del 70 %, y un 75 % para la tensión abdominal, mientras que en el grupo control se muestra totalmente ineficaz. En general, se demuestra un muy alto nivel de alivio de la sintomatología del mioma en las mujeres tratadas con GnRH-a, al menos durante el tiempo de exposición al tratamiento, frente a la ineficacia del grupo control.

Los cambios hormonales durante el tratamiento son los que cabía esperar, y que se repiten en cualquier tratamiento con GnRH-a, independientemente de la patología que se trate. El estradiol desciende de forma brusca desde el principio hasta niveles postmenopausicos, mientras que las gonadotrofinas lo hacen de forma menos aguda, aunque alcanzan sus valores mínimos ya desde la 2ª dosis. Nosotros no hemos podido observar el fenómeno del **flare-up** ni su efecto clínico, al hacer coincidir la menstruación fisiológica con la deprivación. El momento de iniciar el tratamiento es discutible y discutido por distintos autores. Algunos<sup>23,24</sup> inician en fase folicular temprana, alegando que la deprivación es más rápida. De cualquier forma las gonadotrofinas se mantienen bajas todo el tiempo que dura el tratamiento, con una ligera recuperación de la FSH hasta niveles de fase folicular temprana, hecho que también observan otros autores<sup>25,26</sup>. La  $T_1$  se deprime igualmente a niveles de castración, con un ligero aumento no significativo de  $T_1$ . Igualmente la  $\Delta$ -4-androstendiona disminuyen en un 50% con relación a las cifras previas, mientras que PRL y DHEA-s no se modifican. Es decir, se modifican a la baja todas las hormonas procedentes de la estereoidogénesis ovarica, mientras que ninguna otra sufre alteraciones. Esta situación hormonal de "castración medicamentosa" se mantiene tanto tiempo como se prologue la medicación. La situación es reversible y cede tan pronto como se suspende el tratamiento, con la recuperación de la función del eje hipotálamo-hipófisis-ovario. Los mismos resultados son descritos por todos los autores que investigan este fenómeno y cuya lista está constituida por, prácticamente, toda la bibliografía.

En los parámetros bioquímicos, nosotros no hemos encontrado ninguna variación estadísticamente significativa en el grupo tratado con GnRH-a, con ligera modificación al alza en los triglicéridos y colesterol total, pero también con un aumento paralelo no significativo de HDL-colesterol. Otros autores encuentran modificaciones que remedan al lipidograma de la mujer menopáusica, con aumento del colesterol total, disminución de HDL-colesterol, sin cambios significativos en LDL-colesterol y aumento del ratio colesterol/HDL-c<sup>101,113,161</sup>, lo que parece más lógico, puesto que el perfil lipídico tenderá a imitar la situación postmenopáusica. En todo caso, los valores permanecen dentro del rango de normalidad y no parece que vayan a tener ninguna significación biológica.

Los parámetros hematológicos (hemoglobina, hematocrito, hematíes), experimentan un aumento estadísticamente significativo en los dos grupos de tratamiento. Este incremento es mayor cuanto menores son los valores previos al tratamiento (mayor respuesta a mayor anemia), con un nivel alto de significación ( $p < 0.001$ ) para los dos grupos. Cuando el punto de partida es con un valor de Hb > 12 gr/dL, el incremento es menor, con un nivel de significación menor, ( $p < 0.01$ ) para ambos grupos. Sin embargo, el aumento es significativamente mayor en el grupo A, en comparación con el grupo B ( $p < 0.01$ ). Igualmente, para el grupo A el aumento es progresivo al prolongar el tratamiento más de tres meses, con una significación estadística ( $p < 0.01$ ) para las mujeres que previamente tenían más anemia. Similares resultados son descritos por numerosos autores<sup>106,115,118,152,161,-164</sup> en los casos de anemia inducida por sangrado anómalo y miomas. Esta recuperación del hematocrito, supone una de las ventajas del tratamiento preoperatorio con análogos, junto con la reducción del mioma y menor sangrado quirúrgico, menor índice de transfusiones, etc. como veremos más adelante.

En cuanto a las modificaciones en el volumen del útero y miomas, observamos que en el grupo tratado con hierro y gestágenos, no se produce ninguna modificación significativa, tanto en el tamaño del útero como de los

miomas, señalándose incluso un ligero aumento no significativo, que oscila entre el 0.7 % y el 4.2 %.

Para el grupo A, observamos la evolución del útero globalmente con los miomas, cuando estos forman parte integrada del útero, y, por otra parte, vemos la evolución independizada de los miomas. Para el volumen del útero obtenemos una reducción global a los tres meses de tratamiento del 51.9 %, cifra que está en consonancia con la publicada por la mayoría de los autores, que oscilan entre el 32% de Goodman<sup>123</sup> y el 64.5 % de van Leusden<sup>108</sup>. La reducción a los dos meses de tratamiento era del 37.3 %. Para las mujeres tratadas más de tres meses, la reducción es progresiva a lo largo del tratamiento, de forma que a los dos meses es del 37 %; a los 3 meses es del 53 % con relación al volumen previo y del 25 % con relación al volumen del 2º mes; al final del tratamiento (4-6 meses) el volumen es el 62.4 % del volumen inicial, pero es también el 40 % del 2º mes y el 20 % del 3º mes. Es decir, la máxima rapidez de reducción se alcanza a los 3 meses (punto en el que están de acuerdo todos los autores), pero, en nuestra experiencia, la remisión es progresiva en función del tiempo de tratamiento, con significación estadística ( $p < 0.001$ ). Otros autores son de la misma opinión<sup>118</sup>. Estos datos difieren de algunas publicaciones<sup>102,115,132,161</sup> que no encuentran una disminución estadísticamente significativa a partir del 3º mes. La diferencia está quizás, en que estos autores toman como única referencia el volumen inicial y no los sucesivos volúmenes como referencia del siguiente. Nos parece muy interesante señalar que responderán mejor aquellos casos que tienen una respuesta más rápida, y en esto coincidimos con Hackenberg y col.<sup>165</sup> quien dice que si no hay una amplia respuesta a las 4-8 semanas, tampoco van a responder posteriormente.

Si tomamos el volumen del mioma individualizado, la respuesta se observa aun con mayor amplitud, de forma que la reducción global a los 3 meses es del 68.3% ( $p < 0.001$ ). Para las que reciben más de tres meses de tratamiento, la

reducción alcanza un 74.2 %, siendo la progresión más significativa, como se observa en el capítulo de resultados.

Con la intención de encontrar parámetros predictivos de la respuesta, dividimos los miomas en tres subgrupos según su tamaño. La mayor y más rápida respuesta terapéutica se corresponde con los miomas de mayor volumen ( $> 265$  c.c.). El segundo lugar corresponde a los de mediano tamaño (65 a 265 c.c.), cuya mayor respuesta se obtiene a los tres meses; la prolongación del tratamiento no hace reducir significativamente más el tumor en este subgrupo. Los de menor volumen ( $< 65$  c.c.) son los que tienen la menor respuesta a los tres meses, sin embargo, si se prologa el tratamiento, el nivel de respuesta es similar a la que se da en los de mediano tamaño, sin diferencias significativas al final del tratamiento, aunque sí existen estas diferencias ( $p < 0.01$ ) en tratamientos a tres meses. Similares conclusiones son descritas por Vollenhoven y col.<sup>115</sup> y Maheux y col.<sup>125</sup> aunque en estos casos sólo se diferencia entre tumores mayores y menores de 8 cm.. Concretando estos parámetros podemos resumir que:

- a- Los miomas de mayor tamaño tienen la más amplia y más rápida respuesta. La prolongación del tratamiento sigue dando una reducción progresiva.**
- b- En los miomas de mediano tamaño, se obtiene una amplia y rápida respuesta (máxima a los tres meses), aunque significativamente menor que en los miomas más grandes. La prolongación del tratamiento no reduce significativamente el volumen del mioma.**
- c- En los miomas de pequeño tamaño, la respuesta es más lenta, pero progresiva (prácticamente lineal) con el tiempo de tratamiento, alcanzando cifras finales de reducción similares a los de mediano tamaño.**

Es decir, **sería indicación de tratamiento prolongado para los miomas grandes y los más pequeños, y de tratamientos más cortos (3 meses) en los de mediano tamaño (5-8 cm.)**.

En cuanto a la localización del mioma, la menor respuesta se corresponde con los miomas de localización subserosa, cuya reducción global alcanza sólo el 20%, sin que la respuesta mejore al prolongar el tratamiento. Dentro de este grupo, la respuesta es peor (15 % de reducción) en los de mayor volumen. Es decir, **los miomas subserosos y grandes no responderán al tratamiento con GnRH-a**.

**La mejor respuesta se encuentra en los miomas de localización submucosa**, que independientemente del tamaño, alcanzan hasta un 90 % de reducción, llegando a desaparecer en casos de miomas pequeños. La reducción es progresiva en función del tiempo de tratamiento.

Los miomas intramurales se reducen en un 79.7 %, con respuesta progresiva. **La mejor respuesta corresponde a los de mayor volumen con un 86.4 % de reducción en tratamientos de 4 a 6 meses**.

**Serían, por lo tanto, susceptibles de tratamiento más prolongado** (en función de la sintomatología y el enfoque terapéutico posterior -cirugía, conservador, etc.) **los miomas de localización intramural y submucosa**. Cabe esperar una mejor respuesta en los miomas de mayor volumen.

Estos distintos tipos de respuesta, muy probablemente no dependan de la localización en si misma, sino que estarían relacionados con la histología previa del mioma. Estructuralmente el mioma se compone de:

- a- Componente miomatoso. Fibras musculares o miocitos entrelazadas y engrosadas.
- b- Componente fibroso. Fibras colágenas en proporción variable.
- c- Componente vascular.

Los miomas intramurales y submucosos son más ricos en componente miomatoso que los subserosos (con un mayor componente fibroso). Igualmente los miomas intramurales, y, sobre todo, los submucosos presentan una red de vascularización más rica, fácilmente detectable por el "mapa color" doppler y por los menores IR, mientras que en los subserosos, la vascularización se presenta muy escasa. Muy probablemente, la principal acción de los GnRH-a, propiciada por la drástica disminución de los estrógenos, sea la reducción de la irrigación y vascularización a nivel uterino y del mioma, fácilmente demostrable, según nuestros resultados, por el significativo aumento de los IR tras tratamiento con GnRH-a, tanto de arteria uterina como de vasos peritumorales, que se traduce en una disminución del flujo sanguíneo y efecto vasoconstrictor, y por la disminución del "mapa color", que se traduce por una menor vascularización peritumoral. La secuencia sería: **GnRH-a- -hipoestronismo- -vasoconstricción- -hipoplasia.**

Para la exploración fluxométrica de la patología miometrial puede estudiarse la onda de velocidad de flujo (OVF) a nivel de las arterias uterinas<sup>132,166-169</sup>, de las arterias intramiométriales a nivel peritumoral<sup>170</sup> y de las arterias que se detectan intratumorales. valorando, según los autores, el índice de resistencia (IR) y/o el índice de pulsatilidad (IP). Mercé y col<sup>171</sup> utiliza el índice de conductancia diferencial (Icd). Nosotros hemos procesado como índice más idóneo el IR, por ofrecer una menor dispersión de resultados, con una (DS) menor.

Cuando existen miomas, el flujo uterino total estimado mediante el IR a nivel de las arterias uterinas es mayor que en los úteros normales. Todos los autores admiten que existe un aumento de flujo uterino en los úteros miomatosos, y que este aumento se debe a la presencia de los miomas. Kurjak<sup>172</sup> encuentra un IR en arteria uterina de pacientes con miomas, menor que en úteros normales pero significativamente aumentado con relación a úteros con patología maligna, muy

distintos de los encontrados por Weiner y col.<sup>173</sup> que es el único autor que encuentra un IR en arteria uterina extremadamente bajo, no compartido por ningún otro autor.

Aunque Mercé y col.<sup>171</sup> establece que la localización del mioma puede influir en las variaciones de flujo, afirmando que los miomas submucosos son los que presentan un mayor flujo (un menor IR en arteria uterina), nosotros no hemos encontrado estas diferencias. Kurjak<sup>166</sup> admite que el tamaño del mioma influye en las alteraciones del IR en arteria uterina. En úteros polimiomatosos no se encuentran estas diferencias.

Cuando se determina el IR a nivel intramiometrial, en la periferia del mioma, también se encuentra un aumento de flujo, estadísticamente significativo comparado con útero normal,<sup>174,175</sup>.

Creemos que el estudio velocimétrico de los úteros miomatosos nos puede indicar una relación con el crecimiento tumoral y con la posible respuesta al tratamiento con análogos de la GnRH.

Se sabe que durante el tratamiento con análogos se produce una disminución significativa del flujo uterino, con el consiguiente aumento del IR (en nuestro estudio significativo  $p < 0.001$ ) y esto es paralelo a la disminución del volumen de los miomas<sup>132,175</sup>. A partir de estos datos se ha establecido la teoría de que el valor del flujo uterino previo podría determinar la mayor o menor respuesta al tratamiento con análogos, de tal forma que cuanto mayor fuese el flujo uterino y peritumoral mayor sería la respuesta al tratamiento y mayor la reducción del volumen tumoral<sup>29,175,176</sup>. Numerosos autores concuerdan con estos resultados.

Shaw y col<sup>127</sup> y Resnik y col<sup>133</sup> encuentran correlación entre el a IR y las cifras de E<sub>2</sub>. Creighton<sup>177</sup> y col. utiliza el índice de pulsatilidad (IP) y encuentra una correlación entre el aumento de IP y la disminución del mioma, por lo que propone las variaciones del IP y de la velocimetría como parámetro indicador de la respuesta al tratamiento. Otros autores como Locci y col.<sup>178</sup> también proponen el estudio doppler como control de seguimiento.

En el estudio efectuado por nosotros, el IR de arteria uterina y peritumoral aumenta significativamente ( $p < 0.001$ ) con la administración de GnRH-a y la respuesta de disminución tumoral es paralela a estas diferencias y mayor en los casos en que el IR al inicio era menor de 0.75 para arteria uterina y menor de 0.6 para los vasos peritumorales, cifras que proponemos como nivel de corte. En espera de series más amplias, creemos que un flujo peritumoral aumentado favorece la respuesta al tratamiento médico y posibilitaría la clasificación de las pacientes en aquellas cuya reducción tumoral mediante tratamiento médico sería insuficiente

Cuando se estudia el flujo a nivel intratumoral obtenemos una onda de velocidad de flujo (OVF) adecuada sólo en el 30 % de los casos, debido a que los vasos intratumorales suelen estar ausentes o ser poco importantes en número y en grosor. Es por esta razón que los datos no se procesaron.

En la exploración con codificación color doppler se puede establecer lo que se ha venido a denominar "mapa color" y que nos muestra la estructura morfológica vascular de una zona determinada<sup>167</sup>, lo que nos permite definir estructuralmente

los procesos de angiogénesis y neovascularización, muy importantes para catalogar un proceso tumoral como benigno o maligno.

La distribución vascular en los miomas es fundamentalmente periférica. Al producirse el crecimiento tumoral dentro del espesor del miometrio normal, los vasos intramiometriales van desplazándose y "rodeando" al mioma haciéndose pericapsulares. Esto se manifiesta morfológicamente en el estudio Doppler como un "mapa color" con una confluencia vascular periférica y una red vascular peritumoral. A nivel intratumoral se visualiza una pobre vascularización y a medida que se producen zonas de degeneración interna, la red vascular intratumoral se hace cada vez más escasa y difícil de determinar.

En los procesos miomatosos no existen zonas de neovascularización irregular, y la distribución de los vasos es regular y/o ausentes, muy diferente al "mapa color" encontrado en procesos malignos. Así, en la degeneración sarcomatosa, aparece una "imagen color" abigarrada, intensa y con distribución de vasos irregulares, siendo este "mapa color" patognomónico de un proceso miometrial maligno.

En nuestro estudio observamos como el "mapa color" peritumoral de los miomas tratados con GnRH-a va siendo cada vez más pobre, lo que refleja una disminución de la vascularización y flujo peritumoral.

La fracción histológica más sensible al déficit de flujo es el componente muscular, que se corresponde, precisamente, con el que más se reduce al tratar los miomas con GnRH-a, tal como lo demuestran los estudios histológicos del mioma. La histología del mioma posterior al tratamiento con GnRH-a ha sido estudiada por

numerosos autores<sup>123,128,129,179</sup>, con resultados coincidentes. Se produce: pérdida del volumen citoplasmático de los miocitos, isquemia, degeneración hialina y atrofia celular muscular.

## **5.2.- COMENTARIOS EN FUNCIÓN DEL DESTINO FINAL DE LAS PACIENTES.**

### **5.2.1.- TRATAMIENTO QUIRÚRGICO POSTERIOR**

En el grupo B, al 100 % de las pacientes se les practica histerectomía según el protocolo. Sin embargo, en el grupo A, a pesar de que todas tenían indicación quirúrgica previa, sólo se practica cirugía en el 50.8 % de los casos. Incluso depurando los resultados y suprimiendo los 8 casos de esterilidad en que la cirugía era obligada, el porcentaje de mujeres operadas sería del 42.8 %, lo que quiere decir que en más de la mitad de las pacientes se consigue evitar la cirugía

En el conjunto de mujeres que son operadas, diversos parámetros son significativamente distintos a los que conforman el grupo B:

- a) En casi la mitad de los casos se consigue reconvertir a una cirugía menos agresiva y de menor riesgo (histerectomía vaginal, histerectomía laparoscópica, LAVH, miomectomía), distinta vía de acceso (incisión de Pfannestield), etc.. Este porcentaje hubiese sido incluso mayor si las recientes técnicas quirúrgicas (LH, LAVH) estuvieran incorporadas desde el inicio del estudio. Otros autores<sup>7,180,181,182</sup> describen esta posible reconversión quirúrgica como un importante beneficio y una relación costo-beneficio muy favorable.

- b) El importante incremento en los parámetros hematológicos (hematocrito y hemoglobina)<sup>106,113,115,118,152,163,164</sup> propicia un menor índice de transfusiones, con reducción de todos los inconvenientes que de esto se pueden derivar. La cantidad total de sangrado durante el acto quirúrgico, resultó significativamente menor en el grupo de tratamiento con GnRH-a, lo que, a su vez, comporta un menor índice de complicaciones postquirúrgicas y una menor tasa de transfusiones sanguíneas. Estos datos se corresponden con los de otros autores<sup>4,6,10,103,113,160,162,163,163</sup> que refieren una reducción en la pérdida de sangre intraoperatoria entre el 33 y el 50%
- c) El tiempo quirúrgico fue mayor en el grupo A. Este mayor tiempo quirúrgico viene determinado por la incorporación de las nuevas técnicas (LH, LAVH). Si depuramos estos casos, el tiempo invertido en cirugía es significativamente menor en el grupo A. Otros autores<sup>162</sup> coinciden con estos resultados.
- d) La estancia media hospitalaria se decanta favorablemente al grupo A, con una disminución en el tiempo estadísticamente significativa con relación al grupo B.

En nuestro estudio se consigue un beneficio global en cuanto al tratamiento quirúrgico, en aquellas mujeres tratadas previamente con GnRH-a, frente a las mujeres no tratadas o que reciben otro tipo de tratamientos.

En la literatura se citan también algunos inconvenientes, tales como :

- a) Retraso en el diagnóstico anatomopatológico.

- b) Posibilidad de estar tratando un diagnóstico incorrecto, en el hipotético caso de un leiomioma<sup>153,154</sup>.
- c) Mayor índice de recidivas de miomas tras miomectomía (del 4 al 30%)<sup>107,157</sup>.  
Los miomas pueden ser tan pequeños después del tratamiento que resulten ilocalizables en el momento quirúrgico.
- d) Donnez<sup>112</sup>, describe una mayor dificultad para la enucleación de los miomas después del tratamiento con GnRH-a

#### **5.2.2.- SÓLO TRATAMIENTO MÉDICO.**

Otro gran beneficio que se deriva de nuestros resultados y que nosotros valoramos muy positivamente es que casi el 50 % de las mujeres consiguen evitar la cirugía.

Las causas por las que se consigue evitar la cirugía son varias:

- a) En casi la tercera parte de los casos, las mujeres entran en menopausia espontánea después del tratamiento. Parece una clara indicación de tratamiento médico aquellos miomas en mujeres cuya edad sea perimenopáusica, o que presenten ya alguna sintomatología perimenopáusica (acortamiento de ciclos, ciclos irregulares, sangrados irregulares no sólo atribuibles a la presencia de miomas, ovarios con escasa dotación de folículos en desarrollo detectados por ecografía, síntomas neurovegetativos, etc.), y que con alta probabilidad, después de uno o dos ciclos de tratamiento, o bien con alguna de las pautas de tratamiento

prolongado, entraran en la menopausia espontanea, evitando así una cirugía innecesaria.

- b) En los casos de recuperación del ciclo, tras más de 18 meses de seguimiento, la mayoría de las mujeres no recupera la sintomatología tanto objetiva como subjetiva. En los casos en que se reinician los síntomas, estos suelen ser de menor intensidad y fácilmente tolerables. Son mujeres asintomáticas que no precisan ningún otro tratamiento. Esto es así hasta el punto de que sólo en tres casos ha sido precisa una cirugía posterior, a los 6, 10 y 19 meses.

van-Leusden y col<sup>184</sup>, en un estudio sobre pacientes con mioma intramural, reporta unos resultados muy similares, sólo el 46 % son operadas después del tratamiento y el 21 % entra en menopausia. Las mujeres restante, tras 42-56 meses de seguimiento permanecen libres de síntomas

Un rápido rebrote de crecimiento del mioma tras la recuperación del eje hipotálamo-hipófisis-ovario, es una constante en todos los estudios. En los trabajos que cuantifican este nuevo crecimiento, la recuperación del tamaño a los 3-6 meses de la interrupción del tratamiento, sólo West<sup>185</sup> da un volumen final que sobrepasa al inicial (102 %). Otros autores dan cifras siempre inferiores al volumen inicial: Letteri<sup>111</sup> da un 82 %, Friedman<sup>113</sup> 88 %, Vollenhoven<sup>115</sup> 70 %, van-Leusden<sup>184</sup> da un 69 % y Coddington<sup>136</sup> tras 7 meses de seguimiento no encuentra recidiva del tumor, aunque este estudio se refiere sólo a 6 casos. Tras los 3 primeros meses después de la recuperación del eje hipotálamo-hipófisis-ovario, el volumen se queda estabilizado. Nosotros encontramos una menor recidiva del útero (67.8 % del volumen inicial) que del mioma (81.7 % del volumen inicial) al igual que la mayoría

de los autores que diferencian estos dos volúmenes y la causa parece residir en que el mioma conserva una mayor proporción de receptores estrogénicos que en el resto del útero. El mioma, globalmente, alcanza un nuevo volumen que supone un 18.3 % menos que el volumen de partida, creciendo significativamente menos aquellos miomas que inicialmente tenían un tamaño mediano o más pequeño (64 % frente al 85.8 % de los miomas mayores). En cuanto a la recidiva en función de la localización, no encontramos diferencia significativa si no va unida al volumen previo. Los miomas subserosos se quedan con mayor volumen (89 % del inicial), lo cual no quiere decir que recuperen más, sino que habían disminuido previamente en menor proporción. La localización del mioma no parece un parámetro válido para cuantificar una posible recidiva, pero sí lo es el volumen previo: **a mayor volumen mayor recidiva.**

Los efectos secundarios debidos fundamentalmente a la situación hipoestrogénica no difieren de otras publicaciones y se producen indistintamente de la patología que se esté tratando<sup>10,11,14,15</sup>.

- **Sofocos** están presentes en prácticamente todas las mujeres, con tendencia a ser menos intensos a medida que se prolonga el tratamiento. Consecuencia directa de la privación estrogénica, pueden ser incluso un medio indirecto de control del tratamiento.
- **Sequedad de vagina y prurito** ocasiona el segundo efecto en percepción de las pacientes en cuanto a molestias, alcanzando en nuestro estudio un 28%. Un importante número de mujeres coincidente con las de mayor edad, refieren la presencia de esta sintomatología con mayor o menor intensidad ya antes de iniciar el tratamiento.

- **Irritabilidad e insomnio** son otros síntomas relevantes en nuestra casuística, aunque, por lo general, bastante bien tolerados, y que, como en el caso anterior, presentes antes del tratamiento en un importante número de pacientes.
- **Cefaleas** están presentes en un 10.5 % de los casos, pero dada la edad y situación de la mayoría de estas pacientes, no parece alejarse mucho de una población normal.
- Lo mismo ocurre con la **disminución de la libido** que tiene que ser expresamente preguntado, y no alcanza al 9 % de estas mujeres, dato que nos parece incluso muy bajo.
- **Mialgias y artralgias**, síntomas que *a priori* nos preocupaban, se presentan sólo en el 7.5 % y con escasa intensidad.
- Otro tipo de efectos secundarios como **astenia, cansancio, disminución de mama, aumento de peso, mareos, náuseas etc.** son de escasa intensidad y resultan difícilmente valorable en estas pacientes, muchas de ellas en edad premenopáusica y que ya son referidos en interrogatorio previo al tratamiento.

En todo caso ninguna mujer abandona el tratamiento por culpa de los efectos secundarios, primando más en la valoración subjetiva el beneficio sobre la sintomatología previa del mioma.

Un efecto secundario no evaluado en este estudio es la posible incidencia sobre una **pérdida de la masa ósea**, debida a la situación de hipoestrogenismo en que se encuentran estas pacientes durante el tiempo de tratamiento con GnRH-a. En el capítulo de introducción nos hemos referido ya a esta discutida complicación, por lo que no incidimos más sobre el tema.

## **VI - CONCLUSIONES**

## **6.- CONCLUSIONES**

- 1- Durante el tiempo de tratamiento con GnRH-a, la sintomatología, tanto subjetiva (dismenorrea, dolor pélvico, tensión abdominal), como objetiva (hiper-polimenorrea, metrorragia), en nuestra casuística, experimentan una gran mejoría, con una eficacia que oscila entre el 71% y el 95%, según la naturaleza del síntoma.
  
- 2- En nuestro estudio, los parámetros hematológicos mejora significativamente, en comparación con otros tratamientos (hierro, gestágenos), con elevación de las cifras de hemoglobina, hematocrito y hematíes.
  
- 3- En la valoración de los parámetros hormonales, podemos comprobar una eficaz supresión del eje hipotálamo-hipófisis-ovario, con cese de la estereidogénesis ovárica
  
- 4- Según nuestros resultados, el tratamiento con GnRH-a, resulta eficaz en la reducción del volumen del útero y miomas, con una disminución global del 50.2 % para el volumen del útero y del 74.2 % para los miomas.

- 5- La reducción es progresiva. En nuestra casuística, el mayor beneficio se alcanza a los tres meses de tratamiento, pero la reducción es progresiva, tanto de útero como de miomas, en función del tiempo de tratamiento.
- 6- Según nuestros estudios, se reducen más los miomas de mayor volumen, a excepción de los miomas de localización subserosa. En esta localización, responden mejor los miomas de menor tamaño.
- 7- En cuanto a su localización, de nuestros resultados se concluye que la mejor respuesta se da en los miomas intramurales y, sobre todo, submucosos. La respuesta es mejor a mayor volumen del mioma.
- 8- En nuestra casuística, el **IR** tanto de arterias uterinas como peritumorales, aumenta rápidamente con la administración de GnRH-a, correlacionándose con una disminución del flujo sanguíneo a la masa tumoral. Estos valores, individualizados, nos permiten argumentar que la determinación del **IR** puede constituir un buen parámetro para valorar la respuesta tumoral al tratamiento.
- 9- En base a nuestra experiencia, se puede colegir que el tratamiento previo de los miomas con GnRH-a, permite cambiar la técnica quirúrgica por una más ventajosa ( histerectomía vaginal, LAVH, LH etc.), en un porcentaje significativo de casos.
- 10- Puede constituirse como un tratamiento único y definitivo en un alto porcentaje de casos (49.1 % en nuestra casuística), cuando no

reaparece la sintomatología, o la paciente entra en menopausia espontánea.

- 11-** Tanto los miomas como el útero, experimentan un rebrote de crecimiento al suspender el tratamiento. Esta recidiva, según nuestros datos, no llega a alcanzar el volumen previo. El útero, globalmente, *crece hasta alcanzar el 68 % del volumen previo y el mioma alcanza un 82 % de su tamaño inicial.*
  
- 12-** La recidiva es mayor en los miomas de mayor volumen inicial que alcanzan el 85.8 % de su volumen previo, frente al 64 % de los más pequeños.
  
- 13-** Por su localización, no parece ser predecible que tipo de mioma va a experimentar un mayor rebrote de crecimiento. Los de localización intramural y de menor volumen, experimentan un menor crecimiento, no significativo, comparado con los de mayor volumen. Creemos que, en base a los datos obtenidos, cabe esperar un mayor rebrote de crecimiento en los tumores grandes de localización submucosa, (los que más habían disminuido), aunque en nuestros datos no resulta estadísticamente significativa, comparada con las otras localizaciones.
  
- 14-** Como tratamiento previo a la cirugía, mejora el perfil hematológico, reduce el sangrado intraoperatorio, el tiempo quirúrgico y la estancia media intrahospitalaria de forma significativa en nuestro trabajo.

## **VII - BIBLIOGRAFÍA**

**BIBLIOGRAFIA.-**

- 1- **Gonzalez -Merlo J.** *Patología benigna del cuerpo uterino.* En: Gonzalez-Merlo J (Ed.) Ginecología. Masson Salvat (eds) Barcelona. 1993; 403-70.
- 2- **Blanc B, Boubli L, Barry B, Bernard Y.** *Cirugia de los fibromas despues de un tratamiento con un analogo de la GnRH.* 2<sup>nd</sup> World Congress of Gynecology Endoscopy. Cremont-Ferrand 5-7 de junio1989.
- 3- **Butram VC, Rieter RC.** *Uterine leiomyomata: ethiology. simptomatology and manegement.* Fertil Steril 1981; 36: 433-45.
- 4- **National Center for Health Statistics.** *Hysterectomies in the United States 1965-84* Vital and Health Statistics Series 1987:13 No92 Pub No 88: 1753
- 5- **Butran VC, Reiter RC.** *Leiomioma uterino,* en : Tratamiento Quirúrgico de la Infertilidad Femenina. Medici (eds) Barcelona 1987:201-228.
- 6- **National Center for Health Statistics.** *Utilization of short-stay hospitals, annual summary for the United States, 1980.* Vital and Health Statistics. 1982: Serie 13 No 64
- 7- **Dicker RC, Greenspan JR, Strauss LT y col.** *Complications of abdominal and vaginal hysterectomy among women of reproductive age in United States.* Am J Obstet Gynecol 1984:144:84i-848.
- 8- **Berkeley AS.** *Peproductive uterine surgery.* Semin Reprod Endocrinol 1984; 2: 130
- 9- **Mattingly RF, Thompson JD.** *Telinde's Operative Gynecology .*Philadelphia JB Lippincott (eds) 1985:129

- 10- **Koziol DE, Holland PV, Alling DW, y col.** *Antibody to hepatitis B core antigen as a paradoxical marker for non-A non-B hepatitis agents in donated blood.* Ann Intern Med 1986;104: 488
- 11- **Richards DH.** *Depression after hysterectomy.* Lancet 1973;2:430-33
- 12- **Christ JE, Lotze EC.** *The residual ovary syndrome* Obstet Gynecol 1975;46:551-56.
- 13- **Centerwall BS:** *Premenopausal hysterectomy and cardiovascular disease.* Am J Obstet Gynecol 1981;139: 58-61
- 14- **Thomas J.** *The aetiology and pathogenesis of fibroids.* En: RW Shaw (eds) *Advances in Reproductive Endocrinology. Uterine Fibroids: Time for Review.* The Parthenon Publishing Group Limited. Casterton Hall, Carnforth 1992:1-7
- 15- **Vollenhoven BJ, Lawrence AS, Healy DL.** *Uterine fibroids: A clinical review.* Br J Obstet Gynecol 1990; 97: 825-96
- 16- **Goldman MB, Cramer DW.** *The epidemiology of endometriosis.* En Chadha DR, Buttram VC (eds). *Current Concepts in Endometriosis*, New York : Alan R Liss 1990
- 17- **Jensen J, Christiansen C, Rodbro P.** *Cigarette smoking, serum estrogens and bone loss during hormone-replacement therapy early after menopause.* N Engl J Med 1985; 313: 973
- 18- **Ross PK, Pike MC, Vessey MP y col.** *Risk factors for uterine fibroids: reduced risk associated with oral contraceptives.* Br Med J 1986: 293: 359-363
- 19- **Maheux R, Lemay-Turcot L, Lemay A.** *Daily follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, estradiol and progesterone in ten women harboring uterine leiomyomas.* Fertil Steril 1986; 46: 205-208

- 20- Wilson EA, Yang F, Rees ED.** *Estradiol and progesterone binding in uterine leiomyomata and in normal uterine tissues.* Obstet Gynecol 1980;55:20-24
- 21- Pollow K, Geilfuss J, Boquoi E, Pollow B.** *Estrogen and progesterone-binding proteins in normal human myometrium and leiomyoma tissue.* J Clin Chem Clin Biochem 1978;16: 503
- 22- Rein MS, Friedman AJ, Stuart JM, MacLaghlin DT.** *Fibroid and myometrial steroid receptors in women treated with gonadotropin-releasing hormone agonist leuprolide acetate.* Fertil Steril 1990: 53:108-23
- 23- Eiletz J, Genz T, Pollow K, Schmidt-Gollwitzer M.** *Sex steroid levels in serum, myometrium and fibromyomata in correlation with cytoplasmic receptors and 17 $\beta$ -HSD activity in different age groups and phases of the menstrual cycle.* Arch Gynecol 1980; 229: 3
- 24- Farber M, Conrad S, Heinrichs WL, Hermann WL.** *Estradiol binding by fibroid tumors and normal myometrium.* Obstet Gynecol 1972; 40: 479
- 25- Pasqualini JR, Cornier E, Grenier J, y col.** *Effect of Decapeptyl, an agonistic analog of gonadotropin-releasing hormone on estrogens, estrogen sulfates, and progesterone receptors in leiomyoma and myometrium.* Fertil Steril 1990; 53:1012-17
- 26- Lumsden MA, West CP, Hawkins RA, y col.** *The binding of steroids to myometrium and leiomyomata (fibroids) in women treated with the gonadotrophin-releasing hormone agonist Zoladex (ICI 118630)* J Endocrinol 1989; 121:389-96
- 27- Yamamoto T, Takamori K, Okada H.** *Estrogen biosynthesis in leiomyoma and myometrium of the uterus.* Horm Metab Res. 1984; 16: 678-79

- 28- Pollow K, Sinnecker G, Boquoi E, y col.** *In vitro conversion of estradiol-17 beta into estrone in normal human myometrium and leiomyoma.* J Clin Chem Clin Biochem 1978;16:493
- 29- Farre-Brown G, Beilby JOW, Tarbit MH.** *The vascular patterns in myomatous uteri.* J Obstet Gynecol Br Commonw 1970;77:967
- 30- Deigdish L, Loewenthal M.** *Endometrial changes associated with myoma of the uterus.* J Clin Pathol 1970; 23:676
- 31- Lumsden MA, West CP, Bramley T, 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
- 32- Hoffmann GE, Rao ChV, Barows GH, Schulz GS, Sanfilippo JS.** *Binding sites for epidermal growth factor in human uterine tissues and leiomyomas.* J Clin Endocrinol Metabol 1984; 58: 880-84
- 33- Tommola P, Pekonen F, Rutanen E-M.** *Binding of epidermal growth factor and insulin-like growth factor-I in human miometrium and leiomyomata.* Obstet Gynecol.1989;74: 658-62
- 34- Dickson RB, Lippman ME.** *Estrogenic regulation of growth and polypeptide growth factor secretion in human breast carcinoma.* Endocr Rev 1987; 8: 29-43
- 35- Mukku VR, Stancel GM.** *Regulation of epidermal growth factor receptor by estrogen.* J Biol Chem 1985.260.9820-24
- 36- Pekonen F, Partanen S, Makinen T, Rutanen E-M.** *Receptor for epidermal growth factor and insulin-like growth factor I and their relation to steroid receptors in human breast cancer.* Cancer Res 1988; 66: 173-80

- 37- Murphy LJ, Murphy LC, Friesen HG.** *Estrogen induces insulin-like growth factor-I expression in the rat uterus.* *Endocrinol* 1987;1:445-50
- 38- 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: 250-53
- 39- Lopez Fernandez JM.** *Efectores del eje somatotropo en el envejecimiento y su regulacion por GH y testosterona. Implicaciones cerebrales.* Tesis doctoral. Universidad de Alcalá de Henares. Madrid 1994
- 40- Ullrich A, Gray A, Tam AW y col.** *Insulin-like growth factor-I receptor primary structure: comparison with insulin receptor suggest structural determinants that define functional specificity.* *Embo J* 1986; 5: 2503-12
- 41- D'Ercole AJ, Stiles AD, Underwood LE.** *Tissue concentration of somatomedin C: further evidences for multiple sites of syntesis and paracrine or autocrine mechanism of action.* *Proc Natl Acad Sci USA.* 1984; 81: 935-39
- 42- Goodman AL.** *Progesterone therapy in uterine fibromyoma* *J Clin Endocrinol Metabol* 1946; 6: 402-08
- 43- Segaloff A, Wead JC Sternberg WH y col.** *The progesterone therapy of human uterine leiomyomas.* *J Clin Endocrinol* 1949;9:1273-9i
- 44- Goldzieher JW, Maqueo M, Ricaud L y col.** *Induction of degenerative changes in uterine myomas by high-dose progestin therapy.* *Am J Obstet Gynecol* 1966; 96:1078-87
- 45- Tiltman AJ.** *The effect of progestins on the mitotic activity of uterine fibromyomas.* *Int J Gynecol Phatol* 1985; 4: 89-96

- 46- Boulet AP, Fortier MA.** *Preparation and characterization of rabbit myometrial cells in primary culture: influence of estradiol and progesterone treatment.* In Vitro Cell Dev Biol. 1987; 23: 93-99
- 47- Dmowsky WP, Scommegna A.** *The rationale for treatment of endometriosis with danazol.* In: Dmowsky WP, ed. Recent advances in endometriosis. New York: Greenblatt eds; 1974:99
- 48- Manson AJ, Stonner FV, Neumann HC.** *Steroid heterocycles.* J Med Chem. 1963;6:1
- 49- Greenblatt RB, Dmowsky WP, Mahesh VB, Scholer HFL.** *Clinical studies with an antigonadotropin-danazol.* Fertil Steril. 1971;22:111
- 50- Wentz AC, Jones GS, Sapp RC, King TM.** *Progestational activity of Danazol in the human female subject.* Am J Obstet Gynecol 1975;46:147
- 51- Dickey RP, Taylor SN, Curole DN.** *Serum estradiol and danazol: Endometriosis response, side effects, administration interval, concurrent spironolactone and dexamethasone.* Fertil Steril. 1984;42:709
- 52- Dmowsky WP.** *Danazol-induced pseudomenopause in the management of endometriosis.* Clin Obstet Gynecol. 1988;31:829
- 53- Eldridge JC, Dmowsky WP, Mahesh VB.** *Effects of castration of immature rats on serum LH and FSH, and of various steroid treatments after castration.* Biol Reprod. 1974;10:438

- 54- Dmowsky WP, Headly S, Radwanska E.** *Effects of danazol on pulsatile gonadotropin patterns and on serum estradiol levels in normally cycling women.* Fertil Steril. 1983;39:49
- 55- Leppaluoto J, Ronnberg L, Ylostalo P.** *LRF and TRF test during long-term danazol treatment: increase of the LH and FSH responses but decrease of the prolactin and the TSH responses.* Acta Endocrinol. 1983;104:1
- 56- Acien P, Lloret M, Graells M.** *Prolactin and its response to the LH-RH and TRH tests in patients with endometriosis before, during, and after treatment with danazol.* Fertil Steril. 1989;51:774
- 57- Maheux R, DeCherney A, Polan ML.** *Use of danazol in treatment of myomata uteri (abstrat).* American Fertility Society 1983 .(Annual meeting)
- 58- Yen BH.** *Danazol and uterine leiomyomas (letter)* Can Med Assoc J. 1981; 124: 963-64
- 59- Dmowski WP, Radwanska E, Binor Z, Rana M.** *Mild endometriosis and ovulatory dysfunction; effects of danazol treatment on success of ovulation induction.* Fertil Steril. 1986;46:784
- 60- O'Connor DT.** *Endometriosis. Current reviews in obstetrics and gynecology.* In: Jordan eds. Current reviews in obstetrics and gynecology. New York: Singer; 1982:124
- 61- Tamaya T, Motoyama T, Ohono Y y col.** *Estradiol 17-beta progesterone and 5-alpha-dihydro-Testosterone receptors of uterine myometrium and myoma in the human subjects.* J Steroid Biochem 1979; 10: 615-22

- 62- Reddy W, Rose LI.** *Delta-4,3-ketosteroid 5 alpha-oxidoreductasa in human uterine leiomyoma.* Am J Obstet Gynecol. 1979; 135: 415-18
- 63- Dowset M, Forbes KL, Rose GL, Mudge JE, Jeffcoate FL.** *A comparison in the effects of danazol and gestrinone on testosterone binding to sex hormone binding globulin in vitro and in vivo.* Clin Endocrinol. 1986;24:555
- 64- Pugeat MM, Dunn JF, Nisula BC.** *Transport of steroid hormones: interaction of 70 drugs with testosterone-binding globulin and corticosteroid binding in human plasma.* J Clin Endocrinol Metabol. 1981;53:69
- 65- Coutinho EM, Boulanguer GA, Gonzalvez MT.** *Regresion of uterine leiomyomas after treatment with gestrinone, and estrogen antiprogesterone.* Am J Obstet Gynecol 1986;155:76i-67
- 66- Hornstein MD, Gleason RE, Barbieri RL.** *A randomized double-blind prospective trial of two doses of gestrinone in the treatment of endometriosis.* Fertil Steril. 1990;53:237
- 67- Schally AV, Arimura A, Kastin A y col.** *Gonadotropin-releasing hormone. One polipeptide regulates secretion of luteinizing and follicle stimulating hormone.* Science. 1971; 173: 1036-38.
- 68- Matsuo H, Baba Y, Nair RMG, Arimura A, Schally AV.** *Estructure of the porcine LH and FSH-releasing hormone.* En: The proposed aminoacid sequence. Biochem. Biophys. Res. Common 1971; 43:1334-49.

- 69- Shaw RW, Matta W.** *Reversible pituitary ovarian suppression induced by an LH-RH agonist in the treatment of endometriosis. Comparison of two dose regimens.* Clin Reprod Fertil. 1986;4:329
- 70- Burgus R, Butcher M, Amoss M y col.** *Primary structure of the ovine hypothalamic luteinizing hormone-releasing factor (LRF).* Proc Natl Acad Sci. USA. 1972;69:278
- 71- Knobil E.** *The neuroendocrine control of the menstrual cycle.* Rec. Prog. Hormone. Res. 1980; 36: 53-88
- 72- Shaw RW, Butt WR, London DR.** *The effects of estrogen pretreatment on subsequent response to luteinizing hormone-releasing hormone in normal women.* Clin Endocrinol. 1975; 4: 297-304
- 73- Hopkins CR, Gregory H.** *Topographical localization of receptors for LHRH on the surface of dissociated pituitary cells.* J Cell Biol, 1977; 75: 598
- 74- Steingold KA, Cedars M, Lu JK, Randle D, Judd HL, Meldrum DR.** *Treatment of endometriosis with a long-acting gonadotropin releasing hormone agonist.* Obstet Gynecol. 1987;69:403
- 75- Shaw RW.** *The role of GnRH analogues in the treatment of endometriosis.* Br J Obstet Gynecol. 1992;99:9
- 76- Henzl MR.** *Gonadotropin-releasing hormone analogs: update on new findings.* Am J Obstet Gynecol. 1992;166:757

- 77- Miller RM, Frank RA.** *Zoladex (goserelin) in the treatment of benign gynaecological disorders: an overview of safety and efficacy.* Br J Obstet Gynecol. 1992;99:37
- 78- Barbieri RL.** *Hormone treatment of endometriosis: the strogen threshold hypothesis.* Am J Obstet Gynecol. 1992;166:740
- 79- Dicker D, Goldman JA, Levy T, Feldberg D, Ashkenazy J.** *The impact of long-term gonadotropin-releasing hormone analogue treatment on preclinical abortions in patients with severe endometriosis undergoing "in vitro" fertilization-embryo transfer.* Fertil Steril. 1992;57:597
- 80- Calaf-Alsina J.** *Características de los análogos de la GnRH.* En: Calaf-Alsina J, ed. GnRH y análogos en medicina reproductiva. Barcelona: Espaxs; 1990:9
- 81- Kiesel L, Runnebaum B.** *Mecanismo de acción de la desensibilización y regulación reductora de la GnRH.* En: Calaf-Alsina J, ed. GnRH y análogos en medicina reproductiva. Barcelona: Espaxs; 1990:9
- 82- Panidis D, Vavilis D, Rousso D, Panidou E, Kalogeropoulos A.** *Provocative tests of prolactin before, during and after long-term danazol treatment in patients with endometriosis.* Gynecol Endocrinol. 1992;6:19
- 83- Fraser HM, Haining R, Cowen GM, Sandow J, Smith KB, Smith SK.** *Long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist implant causes variable duration of suppression of ovarian steroid and inhibin secretion.* Clin Endocrinol. 1992;36:97

- 84- Cirkel U, Schweppe KW, Ochs H, Hanker JP, Schneider HP.** *LH-RH agonist: treatment of endometriosis. Clinical, laparoscopic, endocrine and metabolic evaluation.* Arch Gynecol Obstet. 1989;246:139
- 85- Inoue T, Matsuoka R, Mori H, Kigawa T.** *Inhibitory effect of prolactin secretion by luteinizing hormone releasing hormone agonist.* Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi. 1986;20:745 (abstract)
- 86- Ohtsuka S, Terakawa N, Shimizu I, Sakata M, Mizutani T, Miyake A, Tanizawa O, Aono T.** *Studies of GnRH agonist suppression of estrogen production in patients with endometriosis.* Endocrinol Jpn. 1989;36:611
- 87- Kortepeter C, Macmillan M, Ferrell R.** *Possible short-term memory loss associated with nafarelin acetate.* Ann Pharmacother. 1992;26:169
- 88- Judd HL.** *Gonadotropin-releasing hormone agonists: strategies for managing the hypoestrogenic effects of therapy.* Am J Obstet Gynecol. 1992;166:752
- 89- Jeffcoate SL, Greenwood RH, Holland DT.** *Blood and urine clearance of luteinizing hormone releasing hormone in man measured by radioimmunoassay.* J Endocrinol. 1974;60:305
- 90- Matsuo H, Baba Y, Nair RM, Arimura A, Schally AV.** *Structure of the porcine LH and FSH releasing hormone; the proposed aminoacid sequence.* Biochem Biophys Res Commun. 1971;43:1334
- 91- Nestor JJr, Ho TL, Simpson RA et al.** *Synthesis and biological activity of some very hydrophobic superagonist analogues of luteinizing hormone releasing hormone.* J Med Chem. 1982;25:795

- 92- Donnez J, Nisolle-Pochet M, Clerckx-Braun F, Sandow J, Casanas-Roux F.** *Administration of nasal buserelin as compared with subcutaneous Buserelin implant for endometriosis.* Fertil Steril. 1989;52:27
- 93- Fraser HM, Sandow J, Cowen GM, Lumsden MA, Haining R, Smith SK.** *Long-term suppression of ovarian function by a luteinizing hormone releasing hormone agonist implant in patients with endometriosis.* Fertil Steril. 1990; 53:61
- 94- Zorn JR, Mathieson J, Risquez F, Comaru-Schally AM, Schally AW.** *Treatment of endometriosis with a delayed release preparation of the agonist D-Trp6-luteinizing hormone releasing hormone: long-term follow-up in a series of 50 patients.* Fertil Steril. 1990; 53:401
- 95- Rolland R, Van der Heijden PF.** *Nafarelin versus danazol in the treatment of endometriosis.* Fertil Steril. 1991; 162: 586
- 96- Filicori M, Hall DA, Loughlin JS y col.** *A consecutive approach to the management of uterine leiomyoma: pituitary desensitization by a luteinizing hormone-releasing hormone analogue.* Am J Obstet Gynecol 1983; 147: 726-27
- 97- Healy DL, Fraser HM, Lawson SL.** *Shrinkage of a uterine fibroid after subcutaneous infusion of a LHRH agonist.* Br Med J. 1984; 289: 1194-97
- 98- Maheux R, Guilloteau C, Lemay A, y col.** *Regression of leiomyomata uteri following hypoestrogenism induced by repetitive luteinizing hormone-releasing hormone agonist treatment: preliminary report.* Fertil Steril 1984; 42: 644-46 :

- 99- Maheux R, Guilloteau C, Lemay A, y col.** *Luteinizing hormone releasing-hormone agonist and uterine leiomyoma: a pilot study.* Am J Obstet Gynecol 1985; 152: 1034-38
- 100- Matta WHM, Shaw RW, Nye M.** *Studies of the effect of luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist (Buserelin) in patients with uterine leiomyomata.* Br J Obstet Gynaecol 1986; 93: 1194
- 101- Maheux TR, Lemay A, Merat P.** *Use of intranasal luteinizing hormone-releasing hormone agonist in uterine leiomyomas.* Fertil Steril 1987; 47: 229-33
- 102- West CP, Lumsden MA, Lawson S, y col.** *Shrinkage of uterine fibroids during therapy with goserelin (Zoladex\*): a luteinizing hormone-releasing hormone agonist administered as a monthly subcutaneous depot.* Fertil Steril 1987; 48: 45-51
- 103- Lumsden MA, West CP, Baird DT.** *Goserelin therapy before surgery for uterine fibroids.* Lancet 1987; 3: 36-37
- 104- Perl V, Marquez J, Schally AV, y col.** *Treatment of leiomyomata uteri with D-Trp6-luteinizing hormone-releasing hormone.* Fertil Steril 1987; 48: 383-89
- 105- Cohen J, Elia D.** *Interet d'un agoniste de la LHRH dans le traitement des fibromyomes uterins. Essai preliminaire.* Contracep Fertil Sex. 1988; 16: 28-35
- 106- Friedman AJ, Barbieri RL, Doubilet PM, Fine C, Schiff I.** *A randomized double-blind trial of a gonadotropin releasing-hormone agonist (leuprolide) with or without medroxyprogesterone acetate in the treatment of leiomyomata uteri.* Fertil Steril. 1988; 49: 404-09

- 107- Kessel B, Liu J, Mortola J, y col.** *Treatment of uterine fibroids with agonist analogs of gonadotropin-releasing hormone.* Fertil Steril 1989; 49: 538-41
- 108- van Leusden HA.** *Triptorelin to prevent hysterectomy in patients with leiomyomas.* Lancet 1988; 27: 508
- 109- Benagiano G, Primiero F, Morini A, y col.** *Multimodal pharmacological approach to the treatment of leiomyomata uteri.* First Congress of the International Society of Gynaecological Endocrinology. Crans Montana 1988 Gynecol Endocrinol 1988; 2:50, abstr S95
- 110- Oltramari P, Volpe A, Petraglia F, y col.** *LH-RH analogues in the treatment of endometriosis and leiomyomatosi uteri: clinical and endocrinal aspect.* First Congress of the International Society of Gynaecological Endocrinology. Crans Montana 1988. Gynecol Endocrinol 1988; 2: 200 abst 243
- 111- Letterie GS, Coddington CC, Winkel CA, y col.** *Efficacy a gonadotropin-releasing hormone agonist in the treatment of uterine leiomyomata: long-term follow-up.* Fertil Steril 1989; 51: 951-56
- 112- Donnez J, Nisolle M.** *Neodymium-YAG laser hysteroscopic myomectomy.* En: RW Shaw (eds) *Advances in Reproductive Endocrinology. Uterine Fibroids: Time for Review.* The Parthenon Publishing Group Limited. Casterton Hall, Carnforth 1992: 85-93.
- 113- Friedman AJ, Harrison-Atlas D, Barbieri R, y col.** *A randomized, placebo-controlled, double-blind study evaluating the efficacy of leuprolide acetate depot in the treatment of uterine leiomyomata.* Fertil Steril 1989; 51: 251-56
- 114- Matta WHM, Shaw RW, Nye M.** *Long-term follow-up of patients with uterine fibroids after treatment with the LHRH agonist buserelin.* Br J Obstet Gynaecol 1989; 96: 200-06

- 115- Vollenhoven BJ, Shekleton P, McDonald J, Healy DL.** *Clinical predictors for buserelin acetate treatment of uterine fibroids: a prospective study of 40 women.* Fertil Steril 1990; 54: 1032-38
- 116- Benagiano G, horini A, Aleandri V y col.** *Sequential GnRH superagonist and medroxyprogesterone acetate treatment of uterine leiomyomata.* Int J Obstet Gynecol 1990; 33: 333
- 117- Fedele L, Bianchi S, Baglioni A, y col.** *Intranasal buserelin versus surgery in the treatment of uterine leiomyomata: long-term follow-up.* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1990; 38:53
- 118- Friedman AJ, Hoffman DI, Comite F, y col.** *Treatment of leiomyomata uteri with leuprolide acetate depot: a double-blind, placebo-control, multicenter study.* Obstet Gynecol. 1991; 5: 720-25
- 119- Nakamura Y, Yoshimura Y, Yamada H, y col.** *Treatment of uterine leiomyomata with a luteinizing hormone-releasing hormone agonist: the possibility of nonsurgical management in selected perimenopausal women.* Fertil Steril 199; 55: 900-05
- 120- Maheux R, Lemay A.** *Treatment of perimenopausal women: potential long-term therapy with a depot GnRH agonist combined with hormonal replacement therapy.* Br J Obstet Gynaecol 1992; 99:13s
- 121- Friedman AJ, Daly M, Juneau-Norcross M, Rei MS.** *Predictors of volume reduction in women with myomas treated with a gonadotropin-releasing hormone agonist.* Fertil Steril 1992; 58: 413-15
- 122- Watanabe Y, Nakamura G, Matsuguchi H, y col.** *Efficacy of a low-dose leuprolide acetate depot in the treatment of uterine leiomyomata in japanese women.* Fertil Steril 1992; 58: 66-71

- 123- Gutmann JN, Thornton KL, Diamond MP, Carcangiu ML.** *Evaluation of leuprolide acetate treatment on histopathology of uterine myomata.* Fertil Steril 1994; 61: 622-26
- 124- Folgueira G, Perez-Adan M, Huertas MA. Bajo JM.** *Agonistas y antagonistas de la GnRH. I- Acciones y perfiles hormonales tras su administracion.* Toko-Gin Pract 1990; 49: 11-17
- 125- Maheux R.** *Treatment of uterine leiomyomata: post, present and future.* Horm Res 1989; 32 (suppl) 11:125-33
- 126- Balasch J.** *Analisis del empleo de los análogos de la GnRH (a-GnRH) en el tratamiento del mioma uterino.* Clin Inves Gin Obstet 1993; 20: 166-79
- 127- Shaw RV.** *Mechanism of action of GnRH agonist in the treatment of uterine fibroids.* En: RW Shaw (eds) *Advances in Reproductive Endocrinology. Uterine fibroids: Time for Review.* The Parthenon Publishing Group Limited. Casterton Hall, Carnforth 1992: 113-22
- 128- Crow J.** *Uterine fibroids: histological features.* En: RW Shaw (eds) *Advances in Reproductive Endocrinology. Uterine Fibroids: Time for Review.* The Parthenon Publishing Group Limited. Casterton Hall, Carnforth 1992:113-22
- 129- Escudero M, Aguilar A, Vidart JA, y col.** *Resultados preliminares del tratamiento con analogos de la GnRH en la endometriosis y miomas.* Gynecol Obstet Practique (ed esp) 1991; 3: 1-3
- 130- Steer VC, Campbell S, Pampiglione JS, y col.** *Transvaginal colour flow imaging of the uterine arteries during the ovarian and menstrual cycles.* Hum Reprod. 1990; 5:391

- 131- Hillard TC, Bourne TH, Whitehead MI, y col.** *Differential effects of transdermal estradiol and sequential progestogens on impedance to flow within the uterine arteries of postmenopausal women.* Fertil Steril 1992; 58:959
- 132- Matta VHM, Stabile I, Shaw RW, 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
- 133- Resnik R, Killan AP, Battaglia FC, Y col.** *The stimulation of uterine blood flow by various estrogens.* Endocrinology 1974; 94: 192-97
- 134- Wiznitzer A, Marback M, Hazum B, y col.** *Gonadotropin releasing hormone specific binding sites in uterine leiomyomata.* Biochem Biophys Res Comm. 1988; 15:1326-31.
- 135- Baird DT, Bramley TA, Hawhins TA, Lumsden MA.** *Effect of treatment with LH-RH analogue Zoladex on binding of oestradiol, progesterone and epidermal growth factor to uterine fibromyomata.* Hormone Research 1989; 32:154
- 136- Coddington CC, Collins RL, Shawker TH, y col.** *Long-acting gonadotropin hormone-releasing hormone analog used to treat uteri.* Fertil Steril 1986; 45: 624-29
- 137- Hardt W, Genz T, Schmidt-Gollwitzer M.** *The treatment of endometriosis with LH-RH agonist.* En: Schmidt-Gollwitzer M. (eds) LH-RH and its analogues. Berlin. De Gruytor;1985:23.
- 138- Schweppe KV, Cirkel V.** *Análogos de la GnRH en el tratamiento de la endometriosis.* En: Calaf-Alsina (eds) GnRH y análogos en medicina reproductiva. Barcelona: Espaxs. 1990: 83-87.

- 139- Waibel-Treiber S, Minne HW, Scharla SH, Bremen T, Ziegler R, Layendecker G.** *Reversible bone loss in women treated with GnRH agonists for endometriosis and uterine leiomyoma.* Hum Reprod. 1989;4:384
- 140- Riis BJ, Christiansen C, Johansen JS, Jacobson J.** *It is possible to prevent bone loss in young women treated with luteinizing hormone releasing hormone agonists?* J Clin Endocrinol Metabol. 1990;70:920
- 141- Burry KA, Patton PE, Illingworth DR.** *Metabolic changes during medical treatment of endometriosis: nafarelin acetate versus danazol.* Am J Obstet Gynecol. 1989;160:1454
- 142- Valimaki M, Nilsson CG, Roine R, Ylikorkala O.** *Comparison between the effects of nafarelin and danazol on serum lipids and lipoproteins in patients with endometriosis.* J Clin Endocrinol Metabol. 1989;69:1097
- 143- Tummon IS, Pepping ME, Binor Z, Radwanska E, Dmowski WP.** *A randomized, prospective comparison of endocrine changes induced with intranasal leuprolide or danazol for treatment of endometriosis.* Fertil Steril. 1989;51:390
- 144- Stevenson JC, Lees B, Gardner R, Shaw RW.** *A comparison of the skeletal effects of goserelin and danazol in premenopausal women with endometriosis.* Cavendish Clinic. 1990;18:54
- 145- Bergquist C.** *Effects of nafarelin versus danazol on lipids and calcium metabolism.* Am J Obstet Gynecol. 1990;162:589

- 146- Tummon IS, Ali A, Pepping ME, Radwanska E, Binor Z, Dmowski WP.** *Bone mineral density in women with endometriosis before and during ovarian suppression with gonadotropin releasing hormone agonist or danazol.* Fertil Steril. 1988;49:792
- 147- Jacobson JB.** *Effects of nafarelin on bone density.* Am J Obstet Gynecol. 1990;162:591.
- 148- Biberoglu KO, Behrman SJ.** *Dosage aspects of danazol therapy in endometriosis; short-term and long-term effectiveness.* Am J Obstet Gynecol. 1981; 139: 645.
- 149- Hallberg L, Nilsson I.** *Determination of menstrual blood loss.* Scandinav J Clin & Lab Investigation. 1964; 16: 244-48.
- 150- Friedman AJ, Lobel SM, Rein MS, Barbieri RL.** *Efficacy and safety considerations in women with uterine leiomyomas treated with gonadotropin releasing-hormone agonist: The estrogen threshold hypothesis.* Am J Obstet Gynecol 1990; 163: 1114-19.
- 151- Friedman AJ.** *Treatment of leiomyomata uteri with short-term leuprolide followed by leuprolide plus estrogen-progestin hormone replacement therapy for 2 years: a pilot study.* Fertil Steril 1989; 51:526
- 152- Donnez J, Schrurs B, Guillerot S., y col.** *Treatment of uterine fibroids with implants of gonadotropin-releasing hormone agonist: assessment by hystero-graphy.* Fertil Steril 1989; 51: 947-50

- 153- Loong E, Vong F.** *Uterine leiomyosarcoma diagnosed during treatment with agonist of lutenizing hormone-releasing hormone for presumed uterine fibroid.* Fertil Syeril 1990; 54:530
- 154- Meyer W, Mayer A, Diamon M, y col.** *Unsuspected leiomyosarcoma: Treatment with a gonadotropin-releasing hormone analogue.* Obst. and Gyn 1990; 75:529
- 155- Van der Spuy ZM, Fieggan AG, Vood MJA, Pienaar CA.** *The short-term of luteinizing hormone-releaisg hormone analogues in uterine fibroids.* Horm Res 1989; 32 (suppl 1):137-40
- 156- Friedman AJ, Rein MS, Harrison-Atlas D, y col.** *A randomized, placebo-controlled, double-blind study evaluating leuprolide acetate depot treatment before myomectomy.* Fertil Steril 1989; 52: 728-33
- 157- Fedele L, Vercellini P, Bianchi S, y col.** *Treatment with GnRH agonist before myomectomy and the risk of short-term myoma recurrence.* Br J Obstet Gynaecol 1990; 97:393-96.
- 158- Gardner RL, Shaw RW.** *Cornual fobroids: a conservative approach to restoring tubal patency using a gonadotropin-releasig hormone agonist (goserelin) with successful pregnancy.* Fertil Steril 1989; 52: 332-34
- 159- Hague WM, Abdolwahid NA.** *Use of LHRH analogue to obtain reversible castration in a patient with bening metastasizing leimyoma.* Br J Obstet Ginaecol 1986; 93: 455-60.
- 160- Lumsden MA, West CP, Thomas E et al.** *Treatment wuith the gonadotrophin releasing hormone-agonist goserelin before hysterectomy for uterine fibroids.* Br J Obstet Gynaecol. 1994; 101: 438-42.

- 161- Alfini P, Bianco V, Felice R, Magro B.** *Traattamento del fibroma uterino con goserelin.* Ann Ostet Ginecol Med Perinat. 1991; 112: 359-67
- 162- Golan A, Bukovsky I, Pansky M, Schneider D, et al.** *Pre-operative gonadotrophin-releasing hormone agonist treatment in surgery for uterine leiomyomata.* Hum Reprod 1993; 8: 450-52.)
- 163- Mignemi G, Garozzo A, Livatino A, Di Leo L.** *Impiego clinico di un analogo GnRH in preparazione depot (leuprolide acetato) nelle pazienti affette da fibromiomi uterini con indicazione chirurgica.* Minerva Ginecol 1994.; 46: 167-72
- 164- Falsetti L, Mazzani MD, Robessa S, Ruggeri C.** *Presurgical treatment of uterine fibroids by using gonadotropin-releasing hormone agonist.* Acta Eur Fertil. 1992; 23: 29-32
- 165- Hackenberg R, Gesenhues T, Deichert U, Duda V, Schmidt-Rhode P, Schulz KD.** *The response of uterine fibroid to GnRH-agonist treatment can be predicted in most cases after one month.* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1992; 45: 125-29
- 166- Kurjak A, Zalud I.** *The characterization of uterine tumors by transvaginal color Doppler.* Ultrasound Obstet Gynecol. 1991;1: 50-2.
- 167- Hata T, Hata K, Senoch D, Makihara K, Aoki S., Takamiya O, Kitao M, Omaki K.** *Transvaginal Doppler flow mapping.* Gynecol Obstet Invest. 1990: 27: 217-18.

- 168- Kurjak A, Zalud I.** *Uterine masses.* En Kurjak A (ed.) *Transvaginal color Doppler.* Carnforth, UK. Ed Parthenon.1991; 123-35.
- 169- Kurjak A, Kupesic-Urek S, Miric D.** *The assessment of benign uterine tumors vascularization by transvaginal color Doppler.* *Ultrasound Med Biol.*1992; 18: 645-9.
- 170- DuBose TJ, Hill LQ, Hennigan HW.** *Sonography of arcuate uterine blood vessels.* *J Ultrasound Med,*1985; 4:229-233.
- 171- Mercé LT.** *Velocimetría Doppler de la patología uterina.* En Mercé LT (ed.) *Ecografía Doppler en Obstetricia y Ginecología.* Ed Interamericana-Mc Graw-Hill,1993; 211-226.
- 172- Kurjak A, Shalan H, Kuperic S, Predanic M, Zalud I, Breyer B, Jukic S.** *Transvaginal color Doppler sonography in the assessment of pelvic tumor vascularity.* *Ultrasound Obstet Gynecol.*1993; 3: 137-154.
- 173- Weiner Z, Beck D, Rotten S, Brandes JM, Thaler I.** *Uterine artery flow velocity waveforms and color flow imaging in women with perimenopausal and postmenopausal bleeding. Correlation to endometrial histopathology.* *Acta Obstet Gynecol Scand,*1993; 72: 162-6.
- 174- Hata K, Makihara K, Hata T, Aoki S, Kitao M.** *Transvaginal color Doppler imaging for hemodynamic assessment of reproductive tract tumors.* *Jpn Int J Obstet Gynecol.*1991; 36: 301-8.

- 175- Boune TH, Creighton S, Cragford S.** *The use of transvaginal color Doppler to monitor the effects of buserelin administration on fibroid volume and blood flow.* *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1992; 2: 74-8.
- 176- Farrer-Brown G, Beilby JOW, Tarhit MA.** *The blood supply of the uterus. 1. Arterial vasculature.* *J Obstet Gynaecol Br.* 1970; 77: 673-81.
- 177- Creighton S, Bourne TH, Lawton FG, Crayford TJB, Vyas S, Campbell S.** *Use of transvaginal ultrasonography with color Doppler imaging to determine an appropriate treatment regimen for uterine fibroids with GnRH agonist before surgery: a preliminary study.* *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1994; 4: 494-98
- 178- Locci M, Nazzaro G, De Plácido G, Nazzaro A, Di Renzo GC.** *Angiogenesis: a new diagnostic aspects of obstetric and gynecologic echography.* *J Perinatal Med* 1993; 21: 453-73.
- 179- Colgan TJ, Pendergast S, LeBlanc M.** *The histopathology of uterine leiomyomas following treatment with gonadotropin-releasing hormone analogues.* *Hum Phatol.* 1993; 24: 1073-77.
- 180- Auber G, Ricci G, Barciulli F, Pregazzi R y col.** *Use of GnRH depot analogue in the treatment of uterine fibroids.* *Acta Eur Fertil.* 1990; 21: 185-89.
- 181- Nathorst-Boos J, Fuchs T, von-Scholtz B.** *Consumer's attitude to hysterectomy. The experience of 678 women.* *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1992; 71: 230-34.

- 182- Schneider D, Golan A, Bukovsky I, Pnansky M, Caspi E.** *GnRH analogue-induced uterine shrinkage enabling a vaginal hysterectomy and repair in large leiomyomatous uteri.* *Obstet Gynecol.* 1991; 78: 540-41.
- 183- Liu CH, Lin YS, Lin CC, Tzeng CC, y col.** *Medical treatment of uterine myoma with long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist prior to myomectomy.* *J Formos Med Assoc* 1993; 92: 536-39.
- 184- van Leusden H.** *Sympton-free interval after triptorelin treatment of uterine fibroids: long-term results.* *Gynecol Endocrinol.* 1992; 6: 189-98.
- 185- West CP, Lumsden MA, Lawson S, y col.** *Shrinkage of uterine fibroids during therapy with goserelin (Zoladex ): A luteinizing hormone-releasing hormone agonist administrered as a monthly subcutaneous depot.* *Fertil Steril* 1987; 48: 45-51

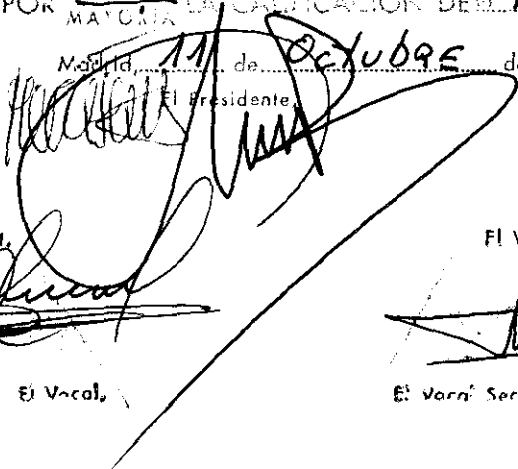
Mioma uterino: aproximación a un  
tratamiento médico epia con GNRH-a

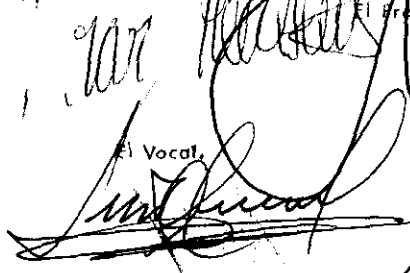
DE LA QUE ES AUTORA DONA GONZALO

FOLGUEIRA VALLE

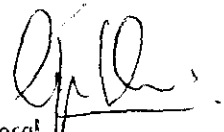
OBTUVO POR <sup>EXAMEN</sup> ~~MAYOR~~ LA CALIFICACION DE Apdo con LAUDE

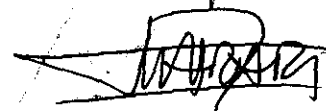
Madrid, 11 de Octubre de 19 95

  
El Presidente

  
El Vocal,

El Vocal,

  
El Vocal,

  
El Varni Secretario