



UNIVERSIDAD DE CARABOBO SEDE ARAGUA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE MEDICINA WITREMUNDO TORREALBA
DEPARTAMENTO DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
DIRECCION DE POSTGRADO

**Análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas en
miomatosis uterina. Hospital Central de Maracay,
Septiembre 2013 – Septiembre 2014.**

TRABAJO ESPECIAL DE GRADO PARA OPTAR AL TITULO DE ESPECIALISTA
ÁREA Y ESPECIALIDAD DEL TRABAJO: GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

***Autor: Dra. Elisa J. Viñas V.
C.I: 16.289.109
Tutor: Dra. Ana Paneccasio
Gineco - Obstetra
Asesor estadístico: Prof. Luis Pérez (UC)***



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
 FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
 DIRECCIÓN DE ASUNTOS ESTUDIANTILES
 SEDE ARAGUA



ACTA DE DISCUSIÓN
TRABAJO DE ESPECIALIZACIÓN

En atención a lo dispuesto en los Artículos 127, 128, 137, 138 y 139 del Reglamento de Estudios de Postgrado de la Universidad de Carabobo, quienes suscribimos como Jurado designado por el Consejo de Postgrado de la Facultad de Ciencias de la Salud, de acuerdo a lo previsto en el Artículo 29 literal "N" del citado Reglamento, para estudiar el Trabajo de Especialización titulado:

"ANÁLOGOS DE LA HORMONA LIBERADORA DE GONADOTROPINAS EN MIOMATOSIS UTERINA. HOSPITAL CENTRAL DE MARACAY, SEPTIEMBRE 2013 - SEPTIEMBRE 2014"

Presentado para optar al grado de **ESPECIALISTA EN OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA** por el aspirante:

VIÑAS VIÑAS ELISA JULIETT
 C.I. 16.289.109

Habiendo examinado el Trabajo de Especialización presentado, decidimos que el mismo está

APROBADO

En Maracay, a los Veintidós días del mes de Noviembre del año Dos mil Catorce.



Dr. JAIME GUERRA
 C.I.: 6422.931

Dr. José Fioretti
 OBSTETRA - GINECOLOGO -
 RIF.: V-15274359
 M.P.S.: 08014 - C.M.A. 802P

Dr. JOSÉ FIORETTI
 C.I.: 15.274.359

Dra. Keiby Gómez
 Obstetra - Ginecóloga
 MPPS: 74947 - C.M.A.: 8773
 C.I.: 16.502.729

Dra. KEIBY GOMEZ
 C.I.: 16.502.729

Gilda Marcano

"Democracia y Autonomía, garantía de presente y futuro Universitario"
 Final Av. Leonardo Ruiz Pineda - La Morita - Edo. Aragua
 Telf. 0241-6004000 - 6005000 ext. 404140

**ANALOGOS DE LA HORMONA LIBERADORA DE GONADOTROPINAS EN
MIOMATOSIS UTERINA. HOSPITAL CENTRAL DE MARACAY,
SEPTIEMBRE 2013 – SEPTIEMBRE 2014.**

Autor: Dra. Elisa Viñas

Tutor: Dra. Ana Paneccasio

RESUMEN

Los miomas uterinos son la causa más frecuente de tumores pélvicos en la mujer. Están presentes en el 20-40% de mujeres en edad reproductiva más frecuente entre 40-50 años. Clínicamente producen hipermenorrea, dismenorrea, capacidad vesical reducida, constipación y disfunción reproductiva. La histerectomía es el tratamiento más aplicado, sin embargo, los análogos de la Hormona Liberadora de Gonadotropinas (GnRH) pueden ser considerados como terapia medica en pacientes con deseos genésicos no cumplidos, perimenopáusicas, en el preoperatorio o que rechazan la cirugía; produciendo reducción del tamaño tumoral con la finalidad de aliviar la sintomatología. **Objetivo general:** Analizar el uso de los análogos de GnRH en pacientes con miomatosis uterina en el Hospital Central de Maracay. **Metodología:** Investigación científica experimental donde se administró a las pacientes objeto de estudio Acetato de Leuprolide, Goserelina ó Acetato de Triptorelina durante 3 meses evaluando mensualmente (ficha) la evolución ecográfica de los miomas y sintomatología. **Resultados:** La muestra concordó socioepidemiológicamente con la literatura; hubo un porcentaje de reducción promedio del tamaño de los miomas de 58,2% ($p < 0,001$) al mes post tratamiento con mejoría significativa de la sintomatología tras la primera dosis ($p = 0,078$) ($p = 0,0156$). Los efectos secundarios más frecuentemente encontrados fueron cefalea, sangrado anormal, síntomas vasomotores, sequedad vaginal. **Discusión:** los análogos de la GnRH reducen de manera significativa el tamaño y sintomatología de la miomatosis uterina con un tratamiento de tres meses y constituyen una alternativa en pacientes con deseos de embarazo, pacientes perimenopáusicas y en el preoperatorio.

Palabras Clave: Miomatosis, Hipermenorrea, Análogos de la GnRH.

**GONADOTROPIN-RELEASING HORMONE AGONISTS FOR UTERINE FIBROIDS.
CENTRAL HOSPITAL OF MARACAY, SEPTEMBER 2013 – SEPTEMBER 2014.**

Author: Dra. Elisa Viñas

Tutor: Dra. Ana Paneccasio.

ABSTRACT

Uterine fibroids are the most common cause of pelvic tumors in women. They are present in 20-40% of reproductive age women, more frequently among 40-50 year olds. Clinically they produce menorrhagia, dysmenorrhea, reduced bladder capacity, constipation, and reproductive dysfunction. Hysterectomy is the most common treatment prescribed. Gonadotropin-releasing hormone agonists (GnRH), however, could be considered a medical therapy for patients with unmet reproductive desires, are perimenopausal, in presurgery status or who refuse surgery. The GnRH treatment shows a reduction in the size of patient tumors and consequently, relief from symptoms. General objective: Analyze the use of GnRH agonists in patients with uterine fibroids in the Central Hospital of Maracay. Methodology: Experimental scientific research where the patients under study received a three month therapy of Leuprolide acetate, Goserelin Acetate, or Triptorelin. A monthly ultrasound evaluation of fibroids and symptoms was included. Results: The sample socioepidemiologically agreed with literature. Research found a 58.2 % ($p<0.001$) average reduction of fibroids size in patients at one month post treatment with significant symptoms improvement after the first dose ($p=0.078$) ($p=0.0156$). The most common side effects found were headache, abnormal bleeding, vasomotor symptoms, and vaginal dryness. Discussion: GnRH agonists significantly reduce the size and symptoms of uterine fibroids with a three month treatment and are provided as an alternative therapy to patients with pregnancy desires, perimenopausal, and in the presurgery period.

Keywords: Fibroids, Menorrhagia, Gonadotropin-releasing hormone agonists.

1. INTRODUCCION

Los miomas uterinos son los tumores pélvicos sólidos más frecuentes en la mujer (1). Están constituidos por fibra muscular lisa con un estroma conjuntivo de cantidad variable, se les ha designado de múltiples formas como por ejemplo: leiomioma, fibroma, escleroma, fibroide y miofibroma. Morfológicamente son tumores bien circunscritos, separados, firmes, de color blanco grisáceo y cuyo tamaño varía desde nódulos pequeños fácilmente visibles a tumores masivos que ocupan la pelvis (2).

Anteriormente se pensaba que el crecimiento de los miomas estaba determinado por la presencia de altos niveles de estrógenos. Actualmente se sabe que los miomas se desarrollan en pacientes con altos, medios y aún con bajos niveles de estrógenos. Lo que parece suceder es que estas hormonas no actúan libremente en cualquier parte del organismo, sino únicamente en los tejidos en donde existen receptores para ellos. En las pacientes con la predisposición para la formación de miomas, los receptores para estrógenos se encuentran sumamente incrementados en número, lo que condiciona que se dé una respuesta exagerada del tejido uterino a su acción, formándose así los miomas (3).

La miomatosis uterina está presente en el 20-40% de las mujeres en edad reproductiva siendo más común en mujeres afroamericanas y alcanza su pico mayor de presentación en la cuarta y quinta décadas de la vida (1). Como factores de riesgo se encuentran la edad, raza, nuliparidad, obesidad y tabaquismo entre otros (2,4).

La principal indicación de histerectomía en Estados Unidos es la miomatosis uterina; más de 200,000 procedimientos se realizan anualmente por esta indicación (5). En tanto que en Venezuela, sólo se dispone de la frecuencia de esta patología en las pacientes histerectomizadas (2).

En base a lo anterior podemos citar diversos estudios venezolanos donde se encontró en primer lugar que de 558 histerectomías realizadas el 57% tenía diagnóstico macroscópico e histopatológico de fibromatosis; por otra parte en una revisión de 350 histerectomías el 48% (170 casos) fueron realizadas por fibromiomas; por ultimo en otro estudio se demostró que de 283 histerectomías, 165 casos (58%) se realizaron por fibromatosis uterina (2).

En nuestra región, específicamente en el Hospital José Carabaño Tosta, para el año 2011 se encontró una incidencia de 12% de miomatosis uterina entre las pacientes que acuden a la consulta de ginecología, de las cuales el 56% se encontraba en edades comprendidas entre 41 y 50 años, el motivo de consulta más frecuente fueron los trastornos del ciclo menstrual (50%) y se presenta más frecuentemente en pacientes multíparas (III y IV gestas) (2).

Esta estadística no está muy lejana de la realidad del Hospital Central de Maracay (HCM) ya que durante el primer semestre del 2013 ingresaron a la consulta externa de ginecología 138 casos nuevos de leiomiomatosis uterina lo que representa un 11,06% del total de pacientes que acuden a dicha consulta (6).

Esta patología puede ser clínicamente evidente en el 20 a 50% de las mujeres. Los síntomas varían e incluyen sangrado uterino anormal, dolor pélvico, presión pélvica, capacidad vesical reducida, constipación y disfunción reproductiva (7). A consecuencia de ello, estos tumores son causantes de una cantidad enorme de consultas y hospitalizaciones que preocupan a pacientes y familiares sobre todo debido a la anemia que puede generar el sangrado uterino anormal (1).

La detección clínica se realiza mediante el tacto bimanual, pero generalmente se identifica por ultrasonografía; también son encontrados miomas con frecuencia en laparotomías por alguna urgencia abdominal. La histerosalpingografía y la histeroscopia son útiles para visualizar anomalías en la cavidad uterina como miomas submucosos (2).

La miomatosis uterina se asocia a infertilidad en 5 a 10% de los casos. Los miomas intramurales y submucosos tienden a producir mayor disfunción reproductiva debido tanto a la alteración del contorno endometrial como a la persistencia de sangrado intrauterino o coágulos que interfieren con la implantación y también debido al aumento de tamaño y deformidad de la cavidad uterina que dificulta el transporte espermático (7). Algunos estudios recientes reportan que los miomas se asocian con una frecuencia mayor a 40% de pérdidas del producto de la concepción tanto en el primero como en el segundo trimestre (7).

En Venezuela, la histerectomía ha sido, hasta la fecha, la alternativa de tratamiento más aplicada; de hecho, la histerectomía con o sin ooforectomía es la segunda cirugía abdominal más frecuentemente realizada en el país (2). Aunque el tratamiento clásico de los miomas ha sido el quirúrgico, en la actualidad existen diferentes opciones, que permiten individualizar el tratamiento en función de las características de la paciente, tales como la edad, sintomatología, deseos de fertilidad y de las características del mioma (1).

El tratamiento médico puede ser considerado en pacientes con deseos genésicos no cumplidos, perimenopáusicas, en período preoperatorio o que rechazan otras alternativas de tratamiento, siendo su objetivo la reducción del tamaño tumoral con la finalidad de aliviar la sintomatología acompañante (1).

Son muchos los tratamientos que se han propuesto, algunos de ellos prácticamente en desuso como los progestágenos, que aunque muy útiles en el tratamiento de la hemorragia uterina disfuncional, no han demostrado eficacia en el tratamiento de la miomatosis uterina, pudiendo incluso contribuir a su crecimiento (1).

Acerca de las terapias médicas actuales de la miomatosis uterina, no existen ensayos clínicos aleatorizados, exceptuando el caso de los análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), que destaca como el tratamiento médico de elección (8).

La GnRH es un decapeptido secretado por un pequeño número de neuronas encefálicas hipotalámicas a la circulación portal, por la que llega a la adenohipófisis y libera LH y FSH por acción directa sobre los gonadotropos. Se han desarrollado análogos al decapeptido original por sustitución de uno o varios aminoácidos del mismo, que son activos por vía endovenosa, intramuscular, subcutánea o por vía nasal (9).

El uso clínico de la GnRH y sus análogos puede ser con fines terapéuticos, para inducir la descarga de LH y la ovulación; o en otros casos para provocar hipogonadismo hipogonadotrófico en ciertos tumores hormonodependientes, endometriosis, pubertad precoz, etc. y también como medio de diagnóstico, para distinguir un trastorno de la secreción gonadotrófica de origen hipofisario de otro extrahipofisario (9).

En una primera fase, el análogo de la GnRH se une al receptor y descarga FSH y LH, que puede durar días o semanas (acción agonista), pero luego de agotado el gonadotropo y permanecer unido al receptor evita la acción del GnRH endógeno, llevando a la hiposecreción gonadotrófica, a veces duradera, e hipogonadismo (acción antagonista) (9).

En líneas generales la disminución del tamaño del mioma conseguida se calcula entre el 30% y el 70%, luego de 3 a 6 meses de tratamiento, siendo máxima tras el primer mes, mientras que a partir de los tres meses ésta se detiene o es mínima, por lo que no tiene sentido prolongar el tratamiento hasta los seis meses en aquellas pacientes en las que no se ha detectado respuesta tras el primer trimestre de tratamiento (1).

De esta manera observamos que estudios clínicos llevados a cabo en México, mostraron lo siguiente: 1) hubo reducción de los miomas en el 60% de las pacientes que fueron sometidas a los análogos de la GnRH durante seis meses. 2) Dicha reducción en promedio fue de un 30% del volumen inicial. 3) Al suspender el

tratamiento, (al cabo de los seis meses), los miomas previamente reducidos, volvieron a crecer a su tamaño original o más (3).

En nuestro país un estudio similar realizado en la universidad del Zulia reportó un porcentaje de reducción del tamaño de los miomas de hasta 41,7% al tercer mes de tratamiento, presentando efectos adversos tales como síntomas vasomotores, sudoración, hemorragia genital, cefalea, cambios emocionales, disminución de la libido entre otros (10).

Según la literatura, los efectos secundarios de los análogos de la GnRH más frecuentemente encontrados son los derivados del hipoestrogenismo como: alteraciones vasomotoras, sudoración, cefalea, sequedad vaginal y osteoporosis la cual se presenta tras 6 meses de tratamiento, incrementando el riesgo de fracturas; por otra parte se puede presentar metrorragia que afecta hasta el 30% de las pacientes, siendo generalmente irregular y de escasa cuantía (1). La mayoría de las personas no experimenta todos los efectos secundarios mencionados y casi siempre son reversibles desapareciendo cuando finaliza el tratamiento (11).

En cuanto a las contraindicaciones, estos fármacos no deben administrarse a pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo o a uno de los excipientes, tampoco deben usarse durante el embarazo o la lactancia (11).

Existe una amplia variedad de fármacos utilizados como análogos de la GnRH, sin embargo, en nuestro país los más utilizados debido a su disponibilidad son el Acetato de Leuprolide (Lupron® y Lupron Depot®) en presentaciones de 3.75mg (duración: un mes) y 11.25mg (duración: 3 meses), la Goserelina (Zoladex®) en presentaciones de 3.6mg (duración: 1 mes) y 10.8mg (duración: 3 meses) y el Acetato de Triptorelina (Decapeptyl®) en presentaciones de 0.1, 3.75 y 11.25mg (12).

La importancia del conocimiento de la miomatosis uterina se basa en que pueden aumentar de tamaño hasta convertirse en tumoraciones gigantes y presentar

complicaciones serias tanto en su evolución clínica como en su manejo sobre todo cuando ocurre en pacientes jóvenes y más aún cuando degeneran con cambios malignos que ponen en peligro la vida de la paciente. Si llegarán los tratamientos médicos a desplazar la cirugía, es una pregunta que el tiempo y diversos estudios se encargarán de responder.

Es importante destacar que en nuestro país la experiencia publicada con análogos de la GnRH es muy escasa, de hecho, en el Hospital Central de Maracay no existían hasta la fecha investigaciones respecto a esta terapia; por todo lo anteriormente expuesto se justifica la presente investigación.

Partiendo de lo antes descrito la investigadora se pregunta ¿Cuál será la influencia de los análogos de la GnRH en pacientes con miomatosis uterina que acuden a la consulta de ginecología del Hospital Central de Maracay?; además ¿en qué porcentaje de pacientes mejora la sintomatología posterior al tratamiento con análogos de la GnRH?.

1.2. OBJETIVO GENERAL

ANALIZAR EL USO DE ANALOGOS DE LA GNRH COMO TRATAMIENTO MEDICO EN PACIENTES CON MIOMATOSIS UTERINA. HOSPITAL CENTRAL DE MARACAY, SEPTIEMBRE 2013 – SEPTIEMBRE 2014.

1.3. OBJETIVOS ESPECIFICOS

- .- Caracterizar a las pacientes socioepidemiologicamente
- .- Definir antecedentes familiares y personales de las pacientes objeto de estudio.
- .- Definir la frecuencia de pacientes con miomatosis uterina que acuden a la consulta de ginecología del Hospital Central de Maracay durante el período de estudio.

.- Puntualizar el porcentaje de reducción de tamaño, en uno, dos y tres meses, de los miomas uterinos con el uso de análogos de la GnRH en pacientes que acuden a la consulta de ginecología del Hospital Central de Maracay.

.- Describir la influencia del tratamiento en la sintomatología que presentan las pacientes objeto de estudio.

.- Identificar efectos secundarios en las pacientes tras la administración de la terapia en estudio (Análogos de la GnRH).

2. MATERIALES Y METODOS

Se trató de una investigación científica, realizada en el marco cuantitativo de tipo prospectiva experimental en vista de que se observó directamente en las pacientes de la consulta de ginecología del HCM la relación causa-efecto de la administración de un tratamiento médico específico (análogos de la GnRH) analizando la mejoría o no de los síntomas producidos por la miomatosis uterina y la reducción o no del tamaño de los miomas.

Se seleccionaron del universo de pacientes que acude a la consulta de ginecología del HCM las pacientes con miomatosis uterina que acudieron en el período comprendido entre el 01 de Septiembre de 2013 y el 30 de Septiembre de 2014, las cuales cumplieron con las siguientes características: pacientes en edad fértil o premenopausicas, sin antecedente de osteoporosis y sin otra patología uterina adyacente que aceptaron recibir tratamiento médico con análogos de la GnRH para esta patología. De esta manera quedó conformada la muestra.

A las pacientes que estuvieron de acuerdo en formar parte de la investigación previo consentimiento informado y que cumplieron con los criterios de inclusión se les inició un protocolo de tratamiento el cual consistió en la administración de Acetato de Leuprolide 3.75mg por vía intramuscular una dosis mensual durante 3 meses ó Goserelina 3.6mg vía subcutánea una dosis mensual durante 3 meses ó Acetato de

Triptorelina 3.75mg vía intramuscular una dosis mensual durante 3 meses, en vista de la poca disponibilidad de cada uno en la Corporación de Salud del Estado Aragua y el Instituto Venezolano de los Seguros Sociales.

Previo inicio del tratamiento y luego de finalizado el mismo cada paciente se realizó un perfil de laboratorio constituido por hematología completa, química, perfil hepático, y niveles de calcio sérico; así como también densitometría ósea; aquellas con niveles de calcio sérico por debajo del límite inferior recibieron calcio en tabletas vía oral y aquellas con diagnóstico de osteopenia previo al tratamiento recibieron tratamiento antirresortivo con Ibandronato.

De igual manera se realizaron 4 ecografías en la consulta: una ecografía de base al momento de la administración de la primera dosis del tratamiento y posteriormente una ecografía mensual de manera de determinar las características del(os) mioma(s).

La recolección de datos se realizó mediante un instrumento (ficha previamente evaluada por tres expertos) el cual estuvo conformado por: ficha patronímica de la paciente, antecedentes patológicos familiares y personales, antecedentes gineco-obstétricos, tiempo de evolución de la patología, características del(os) mioma(s) que presenta (número, localización, tamaño), sintomatología, tratamientos recibidos hasta la fecha, deseos de fertilidad, entre otros (Ver Anexo 1).

Así mismo en dicho instrumento se recolectaron datos mensualmente (previo a la colocación de la segunda y tercera dosis de tratamiento) sobre la evolución de la patología mediante ecografías control, mejoría o no de sintomatología y efectos secundarios del tratamiento, entre otros.

Los datos se procesaron utilizando los programas estadísticos SPSS 21.0 y Statxact 9.0 para Windows. Se trabajó al nivel de significación de 5%, por lo cual un resultado se considera significativo siempre que $p \leq 0,05$. Para la caracterización

socioepidemiológica de las pacientes se elaboraron tablas de distribución de frecuencias.

Se calculó el promedio de pacientes con miomatosis uterina que acudieron tanto por primera vez como de manera sucesiva a la consulta de ginecología del HCM. Se aplicó la prueba de homogeneidad de chi-cuadrado para verificar si el comportamiento de las frecuencias de pacientes que asisten a consulta es homogéneo en el período considerado.

Para evaluar el efecto de la aplicación de tres dosis (esquema mensual) de Análogos de la GnRH sobre los diámetros [mm] longitudinales y transversales de los miomas de las pacientes que conformaron la muestra, se aplicó el análisis de varianza para mediciones repetidas en el tiempo y se llevaron a cabo las comparaciones de medias utilizando la prueba de comparación de la mínima diferencia significativa.

Por último se aplicó la prueba de McNemar para verificar si existió mejoría en los síntomas de hipermenorrea y dismenorrea en las pacientes a lo largo del estudio.

3. RESULTADOS

En cuanto a la caracterización socioepidemiológica, la muestra estuvo conformada por 15 pacientes objeto de estudio, en edades comprendidas entre 29 y 48 años con un promedio de 34 – 43 años (66,6%); todas procedentes del estado Aragua.

El 33% (N=5) negó antecedentes patológicos familiares, mientras que los antecedentes más frecuentes fueron: miomatosis uterina (26,6%), hipertensión arterial (26,6%) y diabetes mellitus (20%). En cuanto a los antecedentes patológicos personales los más frecuentes fueron asma (20%) e hipertensión arterial (20%) sin embargo el 40% (N=6) de las pacientes negó antecedentes patológicos personales.

La menarquia promedio fue referida entre los 11 – 12 años (N=9 60%), todas las pacientes refirieron ciclos menstruales regulares antes del inicio de los síntomas de miomatosis uterina, solo cuatro (26,6%) refirieron ciclos irregulares con el inicio de los mismos, sin embargo la duración promedio de la menstruación fue de 5 – 6 días (N=7 46,6%) antes de la enfermedad actual (EA) y mayor a 8 días en el 66,6% (N=10) de las pacientes luego del inicio de los síntomas. Solo el 33,3% (N=5) de las pacientes refirió dismenorrea antes de la EA y ninguna hipermenorrea.

El 66,6% (N=10) de las pacientes son multíparas, 80% (N=12) usó anticonceptivos orales de las cuales el 50% (N=6) los usó durante menos de tres años; solo 33,3% (N=5) de las pacientes refirió uso de DIU. El 40% (N=6) presentó sobrepeso y un 13% (N=2) obesidad grado I.

El motivo de consulta de todas las pacientes fue trastornos menstruales, caracterizado en su mayoría (66,6% N=10) por la combinación de hipermenorrea y dismenorrea. El tiempo de evolución de los síntomas fue, en promedio, menor a 2 años (N=11 73%). El 40% (N=6) de las pacientes presentó un solo mioma, identificado por ecografía, el resto presento dos o tres, solo una presento cinco miomas evidentes al inicio del tratamiento.

Dos de las pacientes refirieron tratamiento previo con progestágenos con leve mejoría de la sintomatología. Tres pacientes refirieron deseos de fertilidad de las cuales una presento gestación anembrionada dos meses posterior al tratamiento aplicado con análogos de la GnRH (AGNRH).

El número de pacientes con miomatosis uterina que acudió a la consulta de ginecología del HCM durante el período de estudio fue N=298 de primera vez (13,2% del total) y N=459 sucesivas (20,4% del total).

En este sentido, el análisis de homogeneidad de chi-cuadrado muestra que si bien el número varía de un mes a otro, es estadísticamente homogéneo tanto para

las pacientes que asisten por primera vez y presentan miomatosis ($\chi^2=13,99$; $p=0,3016$), como para las pacientes que asisten con miomatosis de manera sucesiva ($\chi^2=20,87$; $p=0,0524$), asimismo en la Figura 1 se evidencia este comportamiento, ya que las curvas presentan tendencias similares.

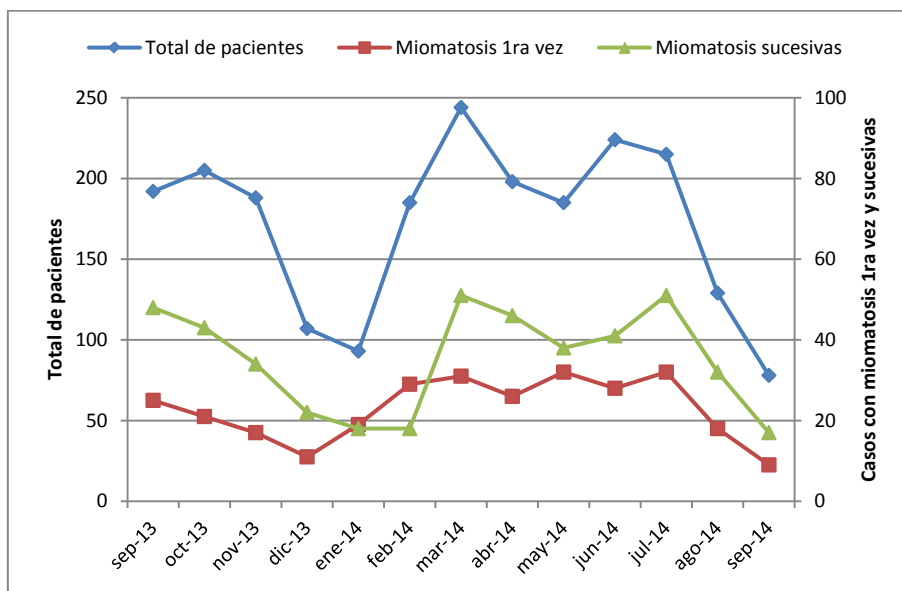


Figura 1. Frecuencia de pacientes que acudieron a la consulta de ginecología del Hospital Central de Maracay. Sept 2013 – Sept 2014.

Es importante destacar que se observó deficiencia en cuanto a la disponibilidad de todos los medicamentos, motivo por el cual fueron utilizados los tres, aunque se administró un único medicamento en cada paciente; sin embargo esto no afectó de manera significativa los resultados ya que los tres medicamentos se comportaron de manera homogénea y con la misma tendencia.

En cuanto al porcentaje de reducción de tamaño de los miomas, el análisis de varianza para las mediciones repetidas en el tiempo mostró que existen diferencias significativas tanto para diámetro longitudinal ($F=23,991$; $p<0,001$) como para el diámetro transversal ($F=30,886$; $p<0,001$) de los miomas medidos a través de cuatro estudios ecográficos sucesivos, en la figura 2A y 2B se muestra una clara y

significativa tendencia a la reducción de ambos diámetros de los miomas en los estudios ecográficos.

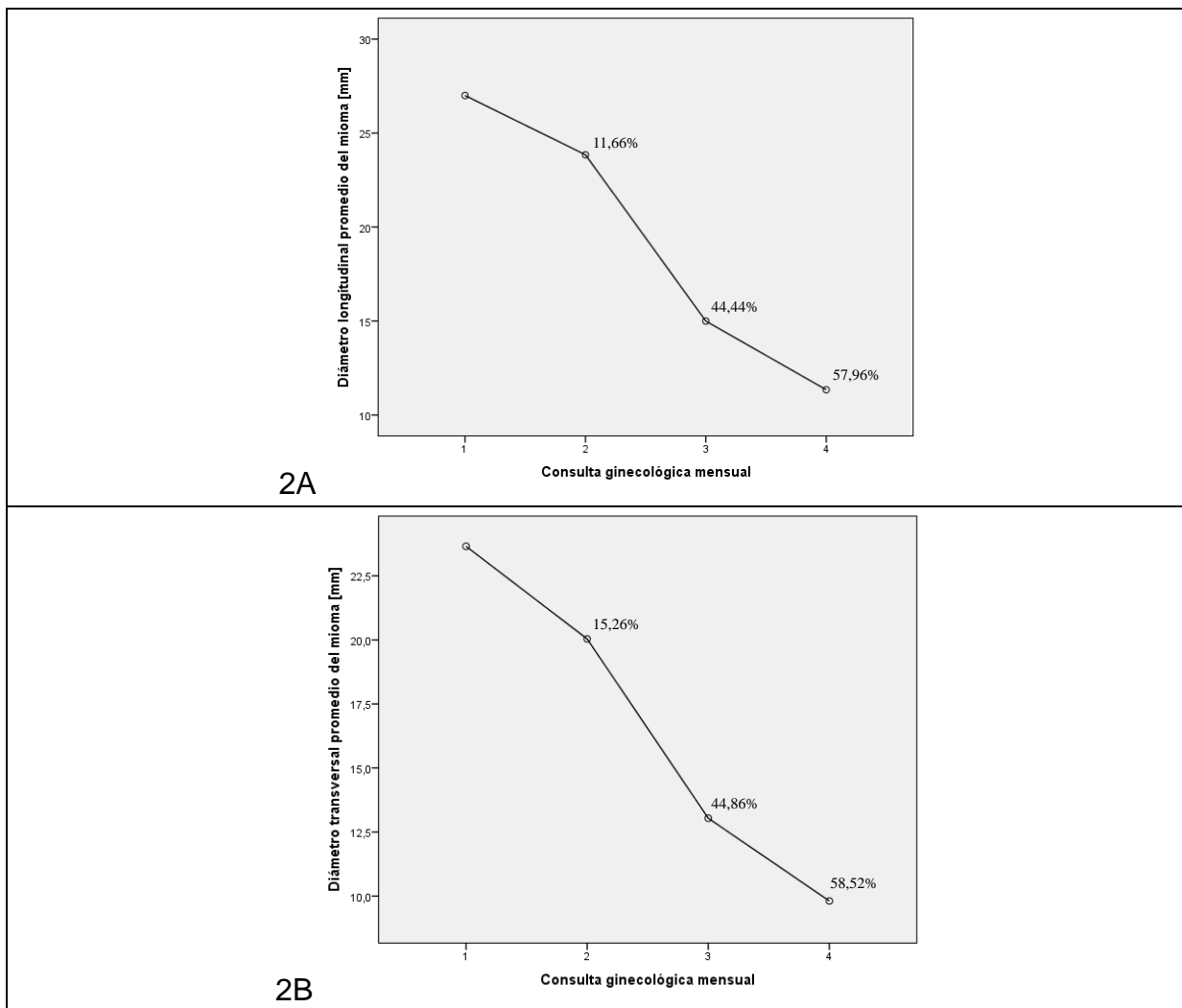


Figura 2. Diámetro longitudinal (2A) y transversal (2B) promedio de los miomas [mm] en las consultas ginecológicas sucesivas vs porcentaje de reducción de tamaño.

Asimismo, la prueba de comparaciones de medias de la mínima diferencia significativa (MDS), mostró que la reducción en el tamaño de ambos diámetros fue significativa en los cuatro estudios ecográficos sucesivos por cuanto que todos los estudios pertenecen a grupos de medias homogéneas diferentes, es decir, todas las medias de los estudios presentaron diferencias significativas entre sí, ver tabla 1.

Tabla 1. Grupos de medias para los diámetros longitudinales y transversales de los miomas para la prueba de la mínima diferencia significativa.

Diámetro Longitudinal		Diámetro Transversal	
Consulta	Promedio [mm]	Consulta	Promedio [mm]
1	27 ^A	1	23,65 ^A
2	23,85 ^B	2	20,04 ^B
3	15 ^C	3	13,04 ^C
4	11,35 ^D	4	9,81 ^D

Nota: Medias con igual letra no presentan diferencias significativas al 5%.

Por otra parte, el análisis de varianza mostró una clara y significativa tendencia a la reducción de las dimensiones del útero, tanto para diámetro longitudinal ($F=6,391$; $p=0,006$), antero posterior ($F=8,483$; $p=0,003$), y transversal ($F=8,591$; $p=0,001$) aunque a partir del segundo estudio ecográfico estas dimensiones tienden a estabilizarse.

En cuanto a la sintomatología, en la tabla 2 se muestra las frecuencias de pacientes que afirmaron presentar mejoría para la hipermenorrea, en la misma se observa que a partir de la primera dosis de AGNRH se presentó mejoría evidente en las pacientes, asimismo la prueba de McNemar mostró que hubo un aumento significativo (8/15, 53,33%) de las pacientes con mejoría para la hipermenorrea ($p=0,078$) alcanzando la mejoría de todas las pacientes luego de la segunda dosis ($p=0,0156$).

Tabla 2. Frecuencias de pacientes que mostraron mejoría para la hipermenorrea.

Mejoría	Consultas			
	Basal	Primera	Segunda	Tercera
Sí	0 (0%)	8 (53,33%)	15 (100%)	13 (100%)
No	15 (100%)	7 (46,67%)	0 (0%)	0 (0%)
Total	15 (100%)	15 (100%)	15 (100%)	13 (100%)

En la tabla 3 se muestra las frecuencias de pacientes que afirmaron presentar mejoría para la dismenorrea, en la misma se observa que para la primera consulta

hubo una mejoría en 7 de las 11 pacientes (63,64%) que afirmaron presentar dismenorrea, dicho aumento fue significativo según la prueba de McNemar ($p=0,0156$), asimismo solo tras la tercera dosis todas las pacientes mostraron mejoría, sin embargo, la prueba de McNemar no mostró mejoría significativa luego de la segunda dosis ($p=0,2500$), ni la tercera dosis ($p=1,000$).

Esta falta de significación estadística podría deberse al hecho de que un número menor de pacientes afirmaron al inicio del estudio presentar dismenorrea, por lo cual se contó con una muestra de menor tamaño que para la hipermenorrea, posiblemente aumentando el tamaño de la muestra se podría encontrar significación en la respuesta a la segunda y tercera dosis.

Tabla 3. Frecuencias de pacientes que mostraron mejoría para la dismenorrea.

Mejoría	Consultas			
	Basal	Primera	Segunda	Tercera
Sí	0 (0%)	7 (63,64%)	10 (90,91%)	9 (100%)
No	11 (100%)	4 (36,36%)	1 (9,09%)	0 (0%)
Total	11 (100%)	11 (100%)	11 (100%)	9 (100%)

En cuanto a los efectos secundarios observados, los más frecuentes tras la primera dosis de tratamiento fueron cefalea (N=11 73,3%) y sangrado anormal (N=10 66,6%); luego de la segunda dosis: cefalea (N=9 60%) y síntomas vasomotores (N=8 53,3%); y tras la tercera dosis igual a la anterior aunque en menor proporción: cefalea (N=6 40%) y síntomas vasomotores (N=7 46,6%).

Entre otros efectos secundarios se encontraron: sequedad vaginal, náuseas, mareos y otros menos frecuentes como diarrea, insomnio, hipotensión arterial, dolor óseo y dolor en miembros inferiores. En la tabla 4 se presentan las diferentes frecuencias de los efectos secundarios referidos por las pacientes durante el tratamiento.

Tabla 4. Frecuencias de efectos secundarios durante el tratamiento con AGNRH

Dosis	Cefalea	Sangrado Anormal	Síntomas Vasomot.	Sequedad Vaginal	Nauseas	Mareos	Otros	Niega
1ra	11	10	4	1	3	3	5	0
2da	9	0	8	2	2	1	3	2
3ra	6	0	7	4	2	1	3	4

No se evidenciaron diferencias significativas en cuanto a los laboratorios pre y post tratamiento de cada paciente, en cuatro hematologías post tratamiento se observó un aumento de la hemoglobina entre 0,6 y 1gr/dl. De la misma manera no hubo cambios significativos en el T-Score ni para el fémur ($\Delta T\text{-score}=0,115$; $t=0,68$; $p=0,519$) ni para la columna ($\Delta T\text{-score}=-0,122$; $t=-0,94$; $p=0,374$) de las densitometrías óseas post tratamiento con respecto a las densitometrías óseas iniciales.

4. DISCUSION

La miomatosis uterina es una de las patologías benignas ginecológicas más frecuentes en la edad reproductiva la cual representó el 13,2% de los ingresos en la consulta de ginecología del Hospital Central de Maracay durante el período de estudio, esto es comparable con el estudio realizado en el Hospital José Carabaño Tosta en el año 2011 (2) y con estadísticas previas del HCM (6).

La edad promedio de la muestra así como algunos factores de riesgo encontrados (edad y obesidad) concuerdan con la literatura revisada la cual refiere que la miomatosis se presenta más frecuentemente entre la cuarta y quinta década de la vida (1,2,4), sin embargo el antecedente familiar de miomatosis solo fue referido por el 26,6% de las pacientes, por otra parte el 66,6% es múltipara lo cual se compara con trabajos de la región (2) y se contradice con otras literaturas (4).

Todas las pacientes experimentaron disminución de ambos diámetros de los miomas tras el tratamiento, el porcentaje promedio de reducción de tamaño de los

miomas alcanzado en la muestra fue 58,2% con un grado alto de significancia ($p < 0,001$), lo cual concuerda con la literatura internacional(1) y un estudio nacional(10) donde el porcentaje de reducción varía entre 30 – 70%, no evidenciándose así en estudios realizados en México los cuales reportan una reducción de 30% del tamaño en promedio en el 60% de las pacientes (3).

De igual manera esta reducción de tamaño fue máxima luego de la segunda dosis de AGNRH contrario a lo observado en la literatura refiriendo una reducción máxima tras la primera dosis de tratamiento (1).

El 53,3% de las pacientes refirió mejoría de la hipermenorrea luego de la primera dosis de tratamiento y la totalidad luego de la segunda dosis, de igual manera en todas mejoró la dismenorrea lo cual se atribuye al hipogonadismo hipogonadotrófico que generan los AGNRH (9) produciendo de esta manera amenorrea; esto también podría explicar los efectos secundarios más frecuentemente encontrados (cefalea, síntomas vasomotores, sequedad vaginal entre otros) que también han sido reportados por la literatura (1).

5. CONCLUSIONES

La miomatosis uterina constituye una de las principales indicaciones de cirugía mayor en mujeres premenopáusicas e incluso en edad fértil y como tal, representa un costo importante para la salud pública.

Los Análogos de la GnRH parecen ser una buena alternativa de tratamiento en el manejo médico de la miomatosis uterina teniendo indicaciones específicas como:

- Durante el período preoperatorio (histerectomía o miomectomía) ya que contribuye a reducir de forma importante el tamaño de los miomas e incluso del útero lo que facilitaría la cirugía y a su vez favorece la estabilización y/o mejoría de las cifras de hemoglobina evitando transfusiones sanguíneas, esto

toma importancia en aquellas pacientes electivas en espera de turno quirúrgico en la consulta de ginecología del HCM.

- En algunas pacientes en etapa perimenopáusica, con patologías de base las cuales presenten solo uno o dos miomas de pequeño tamaño (aunque sintomáticos) donde no sea justificable la cirugía o que simplemente no deseen ser sometidas al estrés quirúrgico.
- En pacientes con deseos genésicos no cumplidos para lo cual se recomienda descartar otras causas de infertilidad y una vez finalizado el tratamiento con análogos de la GnRH iniciar terapia de fertilidad para evitar el “efecto rebote” que reporta la literatura.

Se considera 3 meses un tiempo prudencial para el tratamiento con análogos de la GnRH ya que se logra conseguir una reducción de hasta casi un 60% del tamaño de los miomas y de esta manera se evitaría su influencia a largo plazo sobre la densidad mineral ósea.

Entre las desventajas del uso de análogos de la GnRH se encuentran los efectos secundarios asociados al hipoestrogenismo (síndrome climatérico) y el posible efecto rebote que pueden presentar algunas pacientes al suspender el tratamiento.

7. AGRADECIMIENTOS

En primer lugar quiero agradecer a Dios Todopoderoso por permitirme ser, estar y por guiarme a lo largo del camino hasta lograr los objetivos propuestos, ayudándome a superar obstáculos incluso a lo largo del postgrado.

A mis padres y hermana (en especial a mi madre, Julieta) los cuales siempre me dieron el apoyo necesario para seguir adelante y de quienes recibí el mejor consejo en cada momento, sin su ayuda no sería lo que soy.

A mi tutora, la Dra. Ana Paneccasio, especialista ejemplar, quien a pesar de sus adversidades y compromisos siempre pudo dedicarme tiempo, orientarme y guiarme en la realización del presente trabajo de investigación.

A todos los adjuntos del postgrado, en especial a los de la consulta de ginecología quienes me ayudaron en la captación de pacientes, el seguimiento de las mismas y la realización de ecosonogramas todo ello favoreciendo en buen desempeño de la investigación.

Al profesor Luis Pérez de la Universidad de Carabobo, por explicarme y ayudarme a entender un poco más la metodología de la investigación y cómo funcionan las diversas pruebas estadísticas que podemos utilizar a la hora del análisis de los resultados.

A una persona muy especial (J.R.W) quien a pesar de la distancia siempre estuvo pendiente del proceso y los resultados y quien también aportó su granito de arena en la realización del mismo.

A todos, mil Gracias.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. González A, Gallo J. Tratamiento hormonal del mioma. Actualización Obstetricia y Ginecología [Monografía en Internet]. 2011. [Citado el 26 de Agosto de 2012]. Disponible en: <http://www.hvn.es>.
2. Quintero G. [Internet] Frecuencia de miomatosis uterina en pacientes atendidas en la consulta de ginecología; 2011. [Actualizado 2011 Oct; citado el 28 de Agosto de 2012] [aprox. 3 pantallas]. Disponible en: <http://www.portalesmedicos.com>
3. Tlapanco R. Entendiendo la Miomatosis Uterina [Monografía en internet]. 2010. [citado: 27 de Enero 2013] Disponible en: <http://femsalud.com.mx/pdf/Miomatosis.pdf>
4. Abud E, Caballero L, Castorena E. Diagnóstico y tratamiento de la miomatosis uterina [manual electrónico] México: CENETEC; 2011 [citado el 23 de Enero de 2013] Disponible en: <http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc>.
5. Velázquez G y col. Miomectomía laparoscópica. Revista Mexicana de Medicina de la Reproducción [on-line] 2009 [citado el 19 de Febrero 2013]; 2(2):[47-56] Disponible en: <http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx/download/>
6. Morbilidad de la consulta de ginecología. Dirección de Estadísticas de Salud. Hospital Central de Maracay. Septiembre 2013.
7. Ortíz M, Matute A, Martínez N. Miomatosis uterina. Ana Med [internet] 2009. [citado el: 19 feb 2013]; 54(s.n):[222-233]. Disponible en: <https://www.google.co.ve/webhp?sourceid=toolbar>
8. Sabria E, Ponce J. Tratamientos médicos del mioma uterino: actualidad y futuro [monografía en internet]. 2009. [citado el 23 de Agosto de 2013]. Disponible en: http://www.hvn.es/servicios_asistenciales/ginecologia_y_obstetricia
9. Linertum C. Simposio: "actualización de análogos de GnRH". Revista de endocrinología ginecológica y reproductiva [on-línea] 2007. [Citado el: 03 de Septiembre de 2012];16(2):[18-21]. Disponible en: <http://www.saegre.org.ar>.
10. López H. Acetato de leuprolide-tibolona o acetato de leuprolide en el tratamiento médico de la miomatosis uterina. Trabajo Especial de Grado. División de Estudios para Graduados. Facultad de Medicina. Universidad del Zulia. 2011: 48 p. [Accesado el 22 de Mayo de 2014]; Disponible en: http://tesis.luz.edu.ve/tde_arquivos/29/
11. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Zoladex 3,6 mg. [En línea]. 2008. [Citado el: 03 de Febrero de 2013.] Disponible en: <http://www.prospectos.net>
12. Alvarado H, Análogos de la gnrh. [En línea] 2011. [Citado el 28 de Agosto de 2012] Disponible en: <http://www.nietoeditores.com.mx>

ANEXO 1:
FICHA DE RECOLECCION DE DATOS



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

Fecha: _____

Nombre y Apellido: _____ Edad: _____

Dirección: _____

Teléfonos: _____ Cédula: _____

1. Antecedentes Familiares y Personales: _____

2. Antecedentes Gineco-Obstetricos: Menarquia: _____ Ciclos menstruales:
Antes de inicio de EA: ____/____ Regulares: Si: ____ No: ____ Dismenorrea:
Antes __EA__ Actualmente: ____/____ Regulares: Si: ____ No: ____ Gestas:
_____ ACO: Nombre: _____

Tiempo de uso: ____ Otro: _____ Tiempo de uso: ____

DIU: Nombre: _____ Tiempo de uso: _____

3. Motivo de Consulta: _____

4. Síntomas asociados: _____

5. Fecha de inicio de los síntomas: _____ Tiempo evolución: _____

6. Fecha de Diagnóstico: _____ 7. Número de miomas: _____

8. Ubicación: _____

9. Tamaño del(os) mioma(s): _____

10. Tratamientos recibidos hasta la fecha: _____

11. Tiempo: ____ 12. Resultados: _____

13. Deseo de embarazo actualmente: Si: _____ No: _____

14. Protocolo de Tratamiento a utilizar: _____

15. Peso: _____ Talla: _____ IMC: _____

16. Fecha de inicio: _____ 2da dosis: _____ 3ra dosis: _____

17. Laboratorios:

Fecha	Hb/Hto	Leu	Neu	Lin	Plq	Gli	Ure	Cre	TGO/TGP	LDH	BT/BF	Ca+

18. Densitometria: Fecha: _____ Resultado: _____

Fecha: _____ Resultado: _____

19. Ecosonogramas:

Fecha/Dosis	Tamaño Útero L x AP x T	No. Miomias	Localización	Tam. Miomas
Basal:				
Al mes 1°:				
Al mes 2°:				
Al mes 3°:				

20. Mejoría de Síntomas:

	Sangrado	Dolor pélvico	Otro
1ra dosis	Si: No:	Si: No:	
2da dosis	Si: No:	Si: No:	
3ra dosis	Si: No:	Si: No:	

21. Efectos secundarios:

	Calorones	Cefalea	Sequedad vag	Nauseas	Sangrado anorm	Otros
1ra dosis						
2da dosis						
3ra dosis						

22. Embarazo post tratamiento: Si: _____ No: _____

En caso de ser afirmativa la pregunta anterior:

22.1 Cuanto tiempo posterior a finalizado el tratamiento: _____

22.2 Recibió estimulación ovárica para lograr el embarazo?: Si: _____ No: _____