



Artículo de revisión

Miomatosis uterina, un enfoque endocrinológico

Raquel Bañuelos Álvarez*

* Médico Endocrinólogo. Titular de la Clínica de Gónadas. Departamento Clínico de Endocrinología, Hospital de Especialidades. Centro Médico "La Raza", IMSS.

Correspondencia:
Dra. Raquel Bañuelos Álvarez
Departamento Clínico de Endocrinología, Hospital de Especialidades Centro Médico La Raza, IMSS.
Seris y Zaachila S/N
Col. La Raza. México D.F. C.P. 02990
Tel 57 24 59 00
Extensiones 1810 y 1811.
Fax 5537 5935

Fecha de recepción: Julio-2000
Fecha de aceptación: Agosto-2000

Resumen

La miomatosis uterina a pesar de ser la neoplasia pélvica más común en la mujer, es un tópico casi olvidado de la endocrinología. No siempre es sintomática, pero la tendencia actual de retrasar la maternidad hace que resalte la asociación de miomatosis uterina e infertilidad y complicaciones obstétricas. La mejor opción sigue siendo la manipulación hormonal con análogos agonistas y antagonistas de LH-RH cuando se es nulípara o no se tiene paridad satisfecha. El objetivo de este trabajo es revisar los factores etiológicos, así como las diversas modalidades de tratamiento.

Palabras clave: Miomatosis uterina, análogos de LH-RH, Cetrorelix, embarazo, infertilidad.
Revista de Endocrinología y Nutrición 2000;8(3)Julio-Septiembre.94-99.

Abstract

Leiomyomata uteri is the most frequent pelvic tumor in women, nevertheless it seems is forgotten from Endocrinology. It is not always symptomatic, but the actual tendency toward delay pregnancy make obvious the association between leiomyomata uteri, infertility and obstetric complications. Hormonal treatment with agonists and antagonists of LH-RH is the best option when parity is not complete. The objective of this work is to review etiological factors and therapeutic modalities.

Key words: *Leiomyomata uteri, analogues of LH-RH, Cetrorelix, pregnancy, infertility.*
Revista de Endocrinología y Nutrición 2000;8(3)Julio-Septiembre.94-99.

Es un hecho que la miomatosis uterina, que se asocia con problemas de sangrado uterino anormal e infertilidad compete al endocrinólogo, dado que su crecimiento es dependiente de hormonas.

Los miomas uterinos (compuestos de músculo liso y tejido conectivo como elemento de sostén), son los tumores pélvicos más comunes en la mujer y constituyen del 27 al 67% de las indicaciones de histerectomía entre los 25 y 55 años de edad. Es raro encontrarlos antes de la pubertad, y son más frecuentes durante la vida reproductiva, en el embarazo, en mujeres de raza negra y en quienes reciben estrógenos. Después de la menopausia no suelen presentarse y, los ya existentes disminuyen de tamaño, aunque no desaparecen, lo que enfatiza que los miomas dependen de los esteroides sexuales para mantener su crecimiento. La prevalencia aumenta con la edad y se ven en 20 al 50% de todas las mujeres.¹⁻⁶

CLASIFICACIÓN

Los miomas uterinos se clasifican de acuerdo a su localización anatómica en:

- Submucosos. Se encuentran debajo del endometrio y tienden a comprimirlo a medida que crecen hacia la cavidad uterina, son los más propensos a producir hemorragias profundas.
- Intramurales. Se sitúan en la musculatura uterina (miometrio). Si son múltiples y de gran tamaño aumentan en forma considerable el volumen uterino.
- Subserosos. Se hallan en la superficie serosa del útero y pueden protruir hacia la cavidad peritoneal, tienden a ser pediculados y semejar neoplasia ovárica, pueden extenderse entre las dos capas peritoneales del ligamento ancho, volviéndose miomas intraligamentarios.

Otras presentaciones son vaginal y ovárica. Los miomas pueden ser únicos o múltiples y abarcar toda la extensión del útero. Dependiendo del sitio y tamaño de los mismos será el cuadro clínico y el pronóstico reproductivo. Con relativa frecuencia los miomas pueden sufrir fenómenos de degeneración: 1) hialina o mixoide, 2) quística, 3) roja y 4) calcificación.^{7,8}

CUADRO CLÍNICO

La mayor parte de los casos son asintomáticos. Sólo del 20 al 50% cursan con síntomas y éstos dependen del tamaño, localización y número de los tumores.⁶ Puede haber hemorragia uterina anormal, anemia, dolor y datos de compresión a órganos adyacentes, esto último depende del volumen uterino. La hemorragia uterina anormal se debe a ruptura del tejido endometrial (mioma submucoso) o dilatación del sistema venoso uterino (mioma intramural), además de estar involucrados factores de crecimiento. El dolor pélvico súbito en una mujer embarazada, en el puerperio o con antecedente de uso de anticonceptivos debe alertar ante la posibilidad de mioma uterino con degeneración roja.⁹ Actualmente la mujer retrasa la maternidad, por lo que la miomatosis uterina y su asociación con disfunción reproductiva se ha convertido en un problema clínico de mayor trascendencia. La infertilidad se presenta en 5-10% de las pacientes, pero cuando otras causas son excluidas, los miomas son responsables en 2-3% de los casos.¹⁰

ETIOLOGÍA

La génesis de la miomatosis uterina todavía no es clara. Se han involucrado varios factores en el inicio y crecimiento de los miomas que dan como resultado una proliferación incontrolada del músculo liso uterino, originalmente normal. Entre dichos elementos se incluyen aumento del número de receptores para estrógenos y progesterona, así como sitios específicos de reconocimiento para factor liberador de hormona luteinizante (LH-RH) a nivel del músculo liso del mioma, que varían su concentración dependiendo de la fase del ciclo menstrual.^{3,11-14} Los estrógenos y la progesterona modulan la expresión de diversos factores de crecimiento como: factor de crecimiento epidermoide (FCE), factor de crecimiento insulinoide tipos I y II (FCI I y II) y factor de crecimiento de queratinocitos e insulina, que influyen en el crecimiento de los miomas.¹⁵⁻²⁰

En el miometrio hay además endotelina "A", que estimula la síntesis de DNA, división celular e hipertrofia de miocitos, fibroblastos y células mesangiales.²¹ Otro hallazgo es la proteína Bcl-2, inhibidora de apoptosis que se expresa abundantemente en los miomas y, que aumenta su efecto con la progesterona y su expresión se mantiene en el tratamiento con análogos agonistas de LH-RH.^{20,22} Otros mediadores son el péptido relacionado con la paratohormona (PTHrP), que aumenta el crecimiento celular local en forma autocrina y paracrina²³ y el factor supresivo tumoral mac25, con expresión menor en los miomas grandes: > 120 cc de volumen.²⁴

Los miomas uterinos son tumores monoclonales en los que existen aberraciones cromosómicas hasta en 40% de

los casos, principalmente anomalías del brazo corto del cromosoma 6, delección del brazo largo del cromosoma 7 y disregulación del gen HMGIC.^{25,26}

Factores alimentarios se relacionan con miomatosis uterina como el consumo de carne de res y jamón; obesidad oculta (IMC < 24.0 y porcentaje de grasa corporal mayor o igual a 30%) y distribución de la grasa en tronco superior del cuerpo.^{27,28}

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se realiza por clínica cuando existen síntomas y el tumor es palpable a la exploración bimanual de pelvis. Aunque métodos más específicos son el ultrasonido, la tomografía computarizada y la resonancia magnética de pelvis. Esta última, utilizada en algunos trabajos para predecir una mejor respuesta al tratamiento con análogos agonistas de LH-RH cuando hay mayor intensidad en T2.²⁹ En ocasiones es necesaria la realización de histeroscopia (en miomas submucosos), y cuando existe el deseo de fertilidad se práctica la histerosalpingografía que permite verificar la permeabilidad tubaria.^{7,9,30}

El diagnóstico diferencial se realiza con adenomiosis (infiltración del estroma endometrial al miometrio), tumores sólidos de anexos, contracción focal del miometrio y leiomiomas del útero.^{7,8}

MIOMATOSIS UTERINA Y FERTILIDAD

Las mujeres con miomatosis uterina con frecuencia son nulíparas, y cuando se llegan a embarazar por lo general lo hacen a edades mayores de 35 años. Hay una alta incidencia de aborto espontáneo (18-25%) e influyen en el mal pronóstico un mioma mayor de 5 cm y localización en fondo uterino o submucosos. Se ha reportado embarazo ectópico por obstrucción de las trompas de Falopio y complicaciones obstétricas en el 37%, que incluyen aborto placentario, sangrado en el primer trimestre del embarazo, contracciones uterinas prematuras, parto pretérmino, ruptura prematura de membranas, presentaciones anormales y limitación del crecimiento del feto, esto último debido a la falta de espacio y alteraciones de la circulación materno-fetal cuando los miomas tienen localización retroplacentaria.³⁰⁻³³

Con el tratamiento quirúrgico laparoscópico de los miomas (miomectomía), el tamaño, contorno del útero y cavidad endometrial influyen para mejorar las posibilidades de lograr un embarazo exitoso.^{1,34,35} Con la miomectomía de los intramurales y subserosos se tiene una tasa promedio de concepción de 57% (< 35 años 74% y > 35 años 30%) y, en los submucosos el pronóstico depende de otros elementos, como presentar más de dos miomas y la asociación con miomas intramurales.³⁶⁻³⁹

TRATAMIENTO

Puede ser médico, quirúrgico o una combinación, aunque no todas las pacientes con miomatosis uterina lo necesitan, sólo aquellas que se encuentran sintomáticas (sangrado uterino anormal, compresión de órganos adyacentes o dolor), útero de crecimiento rápido o grande (equivalente de 12 a 14 semanas de gestación), deseo de fertilidad o aborto habitual.⁴⁰

• Histerectomía

Indicaciones: Pacientes con paridad satisfecha, sintomáticas y sin riesgo quirúrgico.

Abordaje: Se realiza por vía abdominal, vaginal o esta última con asistencia laparoscópica en úteros menores de 500 g, lo que alarga el tiempo quirúrgico con relación al procedimiento abdominal pero acorta el tiempo de recuperación.

Análogos agonistas de LH-RH: El uso previo a la histerectomía facilita el procedimiento, evita en ocasiones el abordaje abdominal y permite el vaginal. Recomendable en volumen uterino equivalente de 14 a 18 semanas de gestación. Aplicación de acetato de leuprolide 3.75 mg intramuscular mensual por dos dosis.⁴¹⁻⁴³

Complicaciones: Hemorragia, hematoma, infección, fíebre y lesión a órganos adyacentes.⁷

Tratamientos paliativos: En mujeres con paridad satisfecha y sintomáticas; otras maneras son la embolización laparoscópica de las arterias uterinas con partículas de alcohol polivinílico, que disminuyen el sangrado uterino anormal en 90% de los casos y, coagulación del mioma (miólisis) que utiliza como fuente de energía el laser (Nd: YAG), no recomendados cuando se desea fertilidad. El laser percutáneo es una alternativa a la cirugía abierta y reduce el volumen uterino 37.54% con monitoreo a 3 meses.⁴⁴⁻⁴⁶

• Combinación de manejo médico y quirúrgico.

Indicaciones: Mujeres con deseo de fertilidad actual o futura.

Manejo médico: Se realiza previo a la cirugía (miomectomía), con análogos de LH-RH basándose en la etiología de la miomatosis. Su utilización se inició con análogos agonistas en 1983 por Filicori.⁴⁷ Su mecanismo de acción es producir un bloqueo negativo en la secreción de la hormona luteinizante (LH) y hormona folículo estimulante (FSH), que condiciona supresión de la esteroidogénesis ovárica, equivalente a ooforectomía. Una desventaja de los análogos agonistas de LH-RH es que ejercen su efecto en dos fases, la primera con estimulación hipofisaria y aumento de la secreción de LH y FSH, así como de esteroides sexuales hasta

después de 3 semanas de iniciada su administración y la segunda, secundaria a la aplicación crónica, internaliza los receptores de membrana en los gonadotropos, con desensibilización y disminución de la síntesis de LH y FSH.^{48,49} Mediante estos efectos se favorece la disminución del volumen uterino y de los miomas. Inicialmente este manejo no se complementaba con miomectomía, aunque múltiples estudios con análogos agonistas reportan reducción del volumen uterino del 36 al 80%, con periodos de tratamiento de 2 a 24 meses, sin embargo al suspender la terapia y restablecer la menstruación, existe recidiva de los miomas hasta en 88% a tres meses de suspender el manejo.^{21,48,50-54} Los niveles séricos de estrógenos, así como el número y tamaño de los miomas previos al manejo, son predictores de la reducción del volumen uterino.⁵⁵⁻⁵⁷ Al complementar el tratamiento de los análogos agonistas de LH-RH con miomectomía, no se localizan los miomas menores de 1.5 cm, por lo que hay nuevo crecimiento posquirúrgico. Además por los cambios histológicos de necrosis, irregularidades en la delimitación del mioma y reducción en el número de vasos sanguíneos que se observan con este manejo, los miomas que desarrollan degeneración, requieren de enucleación fragmentaria durante la cirugía.^{9,58} El análogo agonista más empleado ha sido el acetato de leuprolide; aunque los estudios han sido con múltiples análogos: Decapeptil, buserelin, goserelin, nafarelin y triptorelin. Los resultados han sido semejantes cuando se han utilizado.^{42,48,59-62}

Se han desarrollado análogos antagonistas de LH-RH con acción más potente que los agonistas, éstos inhiben inmediatamente el eje hipotálamo-hipófisis-gónadas, evitan así la estimulación inicial de producción de gonadotropinas y esteroides sexuales, y por tanto la exacerbación de la sintomatología en enfermedades hormonodependientes, que anteriormente se observaban con el uso de los agonistas. En sus fases iniciales los antagonistas requerían de altas dosis para suprimir gonadotropinas y presentaron efectos colaterales por liberación de histamina; continuaron las investigaciones y se desarrolló el análogo antagonista de LH-RH, SB-75, Cetorelix que produce una inhibición rápida del eje hipotálamo-hipófisis-ovario, al disminuir la síntesis de RNAm con regulación negativa de receptores hipofisarios a LH-RH después de 6 a 9 horas de iniciada su administración. Cetorelix está libre de efectos alérgicos y su acción es más potente que otros análogos antagonistas como Nal-Glu, detirelix, ganirelix o antide.⁶³⁻⁶⁹

Dos estudios se han publicado en relación con la administración de Cetorelix en miomatosis uterina. El primero en 1997 por González-Bárcena y colaboradores en donde a 18 mujeres con edad promedio de 33.3 años, candidatas a histerectomía, se les aplicó Cetorelix, con duración promedio del tratamiento de 4.4 meses (rango 3-10). En 16 pacientes disminuyó el volumen uterino 45% a 3 meses de

manejo y en todas se reportó amenorrea durante su administración. Se realizó miomectomía abdominal en 12, histerectomía en 3 (sangrado uterino anormal 3 meses post-Cetrorelix, dificultades técnicas durante la cirugía y el último caso por no adherencia al tratamiento) y no fue necesario el procedimiento quirúrgico en 3 mujeres por la excelente respuesta al manejo. Los ciclos menstruales se restablecieron al suspender el Cetrorelix. Dos pacientes lograron embarazo y no hubo problemas en la gestación. Durante el seguimiento (3 a 25 meses) sólo dos pacientes tuvieron nuevamente aumento de volumen uterino a los 14 y 21 meses.⁷⁰

El segundo estudio con Cetrorelix en preparación de depósito se utilizó como manejo preoperatorio en 20 pacientes por Felberbeum y colaboradores en 1998, con dosis inicial de 60 mg intramuscular y a los 28 días una segunda dosis de 30 o 60 mg, que dependió del grado de hipoestrogenismo alcanzado. En 16 pacientes disminuyó el volumen uterino 33.5% y en éstas se realizó cirugía 6-8 semanas de iniciado el tratamiento: 1 histerectomía vaginal, 6 miomectomías laparoscópicas y 6 abdominales, 3 resecciones laparoscópicas combinadas con histeroscopia.⁷¹

Tratamiento quirúrgico: La miomectomía está indicada en mujeres con deseo de fertilidad, ya que aumenta las posibilidades de lograr la concepción. Se realiza vía abdominal, endoscópica (laparoscopia o histeroscopia en caso de miomas submucosos) y vaginal. En el resultado de estos procedimientos influye la experiencia y habilidad del cirujano.^{36,37,70,72-74} La miomectomía laparoscópica tiene menor incidencia de formación de adherencias, lo que depende de la localización del mioma y de la presencia de suturas o adherencias previas. Por el riesgo de ruptura uterina en caso de embarazo, está indicada la cesárea.^{48,75,76}

Otras medidas farmacológicas en mujeres en edad reproductiva sin deseo de embarazo o contraindicación para el mismo, perimenopáusicas o posmenopáusicas, sintomáticas y con alto riesgo quirúrgico incluye, desde vigilancia, uso de progestágenos y medicamentos con actividad androgénica. Algunos ejemplos son el antiprogestacional RU 486 (Mifepristone) no disponible en nuestro país, la gastrinona y el danazol que disminuyen el volumen uterino y de los miomas hasta en 86% de los casos a 3 meses de tratamiento. La gastrinona, sin recidiva de los miomas una vez suspendido el tratamiento por más de un año. El inconveniente del danazol y la gastrinona son los efectos colaterales: acné, hirsutismo, seborrea y aumento de peso.⁷⁷⁻⁷⁹ Los análogos agonistas de LH-RH se utilizan en estas pacientes solos o en combinación con suplementación hormonal con estrógenos y progestágenos, que se inician 3 a 6 meses posteriores al análogo, por periodos de hasta 2 años. El reemplazo hormonal es para mejorar las molestias secundarias al hipoestrogenismo, así como para prevenir pérdida ósea. Otra opción reciente es agregar al análogo agonista de

LH-RH, tibolona 2.5 mg al día para evitar sangrado uterino cíclico en pacientes con menopausia reciente.^{59,60,62}

CONCLUSIONES

La miomatosis uterina como reto a la medicina se está venciendo, ya que en la actualidad vemos los resultados de los avances diagnósticos, terapéuticos y quirúrgicos. El beneficio abarca tanto a mujeres con paridad satisfecha al reducir la estancia hospitalaria, la convalecencia y las complicaciones posquirúrgicas como a las deseosas de fertilidad, al abatir la tasa de histerectomías realizadas, además de brindar la oportunidad de lograr un embarazo exitoso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Buttram VC, Reiter RC. Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology, and management. *Fertil Steril* 1981; 36: 433-45.
2. Cramer SF, Robertson AL, Zaits NP et al. Growth potential of human uterine leiomyomas: some *in vitro* observations and their implications. *Obstet Gynecol* 1985; 66: 36-41.
3. Tamaña T, Fujimoto J, Okada H. Comparison of cellular levels of steroid receptors in uterine leiomyoma and myometrium. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1985; 64: 307-9.
4. Santoro N, Brown JR, Adel T et al. Characterization of reproductive hormonal dynamics in the perimenopause. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1495-1501.
5. Benagiano G. Uterine fibroids: Literature review and summary of posters. *Horm Res* 1989; 32 Suppl 1: 120.
6. Greenberg MD, Kazamel T. Medical and socioeconomic impact of uterine fibroids. In: Hutchins FL, Greenberg MD editors. *Uterine fibroids. Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 1995; 22: 625-36.
7. Entman S. Miomatosis uterina y adenomiosis. *Tratado de Ginecología de Novak* 1996: 391-400.
8. Murasse E, Siegelman ES, Outwater EH, Pérez-Jaffe LA, Tureck RW. Uterine leiomyomas: histopathologic features, MR imaging findings, differential diagnosis, and treatment. *Radiographics* 1999; 19: 1179-97.
9. Richard A, Prayson RA, William R. Pathologic considerations of uterine smooth muscle tumors. In: Hutchins FL, Greenberg MD editors. *Uterine fibroids. Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 1995; 22: 637-57.
10. Wallach EE, Kenneth Ku. Myomata uteri and infertility. In: Hutchins FL, Greenberg MD editors. *Uterine fibroids. Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 1995; 22: 791-9.
11. Rein M, Friedman A, Stuart J et al. Fibroid and myometrial steroid receptors in women treated with gonadotropin-releasing hormone agonist Leuprolide Acetate. *Fertil Steril* 1990; 53: 1018-23.
12. Vu K, Greespan D, Wu T, Zacur H, Kurman R et al. Cellular proliferation, estrogen receptor, progesterone receptor and bcl-2 expression in GnRH agonist-treated uterine leiomyomas. *Hum Pathol* 1998; 29: 359-63.

13. Wiznitzer A, Marbach M, Hazum E et al. Gonadotropin-releasing hormone specific binding sites in uterine leiomyomata. *Biochem Biophys Res Commun* 1988; 152: 1326-31.
14. Englund K, Blanck A, Gustavsson I, Lundkvist U, Sjoblom P, Norgen A et al. Sex steroid receptors in human myometrium and fibroids: changes during the menstrual cycle and gonadotropin-releasing hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 4092-6.
15. Dawood V, Med M, Sabin N. Growth factors and leiomyomas. *Infertility and Reproductive Medicine Clinics of North America* 1996: 5-18.
16. Imai A, Ohno T, Lido K, Fusoya Y, Furui T et al. Gonadotropin-releasing hormone receptor in gynecologic tumors. *Cancer* 1994; 74: 2555-61.
17. Chandrasekhor Y, Heinec J, Osvankpe C et al. Insuline-Like Growth Factor I and II binding in human myometrium and leiomyomas. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 4.
18. Longo K, Sun Y, Gore A. Insulin-Like Growth Factor-I effects on gonadotropin-releasing hormone biosynthesis in GT1-7 Cells. *Endocrinology* 1998; 139: 1125-32.
19. Vollenhoven B, Herington A, Healy D. Messenger ribonucleic acid expression of the Insuline-Like Growth Factors and their binding proteins in uterine fibroids and myometrium. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 1106-10.
20. Matsuo H, Kurachi O, Shimomura Y, Samoto T, Maruo T. Molecular bases for the actions of sex steroids in the regulation of proliferation and apoptosis of human uterine leiomyoma. *Oncology* 1999; 57 Suppl 2: 49-58.
21. Breviller-Fouche M, Vocher-Lavenu M, Fournier T et al. Endothelin A receptors in human uterine leiomyomas. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 727-30.
22. Khurana KK, Singh SB, Tatum AH, Schulz V, Badawy S. Maintenance of increased Bcl-2 expression in uterine leiomyomas after GNRH agonist therapy. *J Reprod Med* 1999; 44: 487-92.
23. Yoshida M, Ohtsuru A, Samejima T, Okazaki M, Fujishita A, Ito M et al. Involvement of parathyroid hormone-related peptide in cell proliferation activity of human uterine leiomyomas. *Endocr J* 1999; 46: 81-90.
24. Kim JG, Kim MH, Kim IS, Moon SY, Kang SB, Lee HP et al. Decreased expression of mac25 mRNA in uterine leiomyomata compared with adjacent myometrium. *Am J Reprod Immunol* 2000; 43: 53-7.
25. Sornberger KS, Weremowicz S, Williams AJ, Quade BJ, Ligon AH, Pedeutour F et al. Expression of HMGY in three uterine leiomyomata with complex rearrangements of chromosome 6. *Cancer Genet Cytogenet* 1999; 114: 9-16.
26. Gattas GJ, Quade BJ, Nowak AA, Morton CC. HMGIC expression in human adult and fetal tissues and in uterine leiomyomata. *Genes Chromosomes Cancer* 1999; 25: 316-22.
27. Chiaffarino F, Parazzini F, La Vecchia C, Chatenoud L, Di Cintio E, Marsico S. Diet and uterine myomas. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 395-8.
28. Sato F, Nishi M, Kudo R, Miyake H. Body fat distribution and uterine leiomyomas. *J Epidemiol* 1998; 8: 176-80.
29. Matsuno Y, Yamashita Y, Takahashi M, Katabuchi H, Okamura H, Kitano Y et al. Predicting the effect of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) analogue treatment on uterine leiomyomas based on MR imaging. *Acta Radiol* 1999; 40: 656-62.
30. Excoustos C, Rosati P. Ultrasound diagnosis of uterine myomas and complications in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 97-101.
31. Sullivan, Guzik D. The natural history of uterine myomas. *Infertility and Reproductive Medicine. Clinics of North America* 1996; 7: 1-4.
32. Vergomi P, Ghidini A, Stroblet N et al. Do uterine leiomyomas influence pregnancy outcome? *Am J Perinat* 1994; 11: 356-8.
33. Coronado GD, Marshall LM, Schwartz SM. Complications in pregnancy, labor and delivery with uterine leiomyomas: a population-based study. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 764-9.
34. Bulletti C, De Ziegler D, Polli V, Flamigni C. The role of leiomyomas in infertility. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1999; 6: 441-5.
35. Nazhat C, Nezhat F, Silfens et al. Laparoscopic myomectomy. *Int J Fertil* 1991; 36: 275-80.
36. Dubuisson JB, Fauconnier A, Chapron C, Kreiker G, Norgaard C. Reproductive outcome after laparoscopic myomectomy in infertile women. *J Reprod Med* 2000; 45: 23-30.
37. Bernard G, Darai E, Poncelet C, Benifia JL, Madalenat P. Fertility after hysteroscopic myomectomy: effect of intramural myomas associated. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 88: 85-90.
38. Li TC, Mortimer R, Cooke ID. Myomectomy: a retrospective study to examine reproductive performance before and after surgery. *Hum Reprod* 1999; 14: 1735-40.
39. Bernard G, Darai E, Poncelet C, Benifia JL, Madalenat P. Fertility after hysteroscopic myomectomy: effect of intramural myomas associated. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 88: 85-90.
40. Hutchins FL. Uterine fibroids. Diagnosis and indications for treatment. In Hutchins FL, Greenberg MD editors. *Uterine fibroids. Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 1995; 22: 659-65.
41. Ramos AM, Arredondo MM, Martínez A et al. Leiomiomatosis uterina. Informe de 77 casos. *Ginecol Obstet Mex* 1990; 68: 138-41.
42. Douglas D, Bradham PH, Thomas G, Stovall, Chis D, Thompson BS. Use of GNRH agonist before hysterectomy: a cost simulation. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 401-6.
43. Ferrari MM, Berianda N, Mezzopane R, Ragusa G, Cavallo M, Pardi G. Identifying the indications for laparoscopically assisted vaginal hysterectomy: a retrospective, randomized comparison with abdominal hysterectomy in patients with symptomatic uterine fibroids. *BJOG* 2000; 107: 620-5.
44. Pelage JP, Le Dref O, Soyser P, Kardache M, Dahan H, Abitbol M et al. Fibroid-related menorrhagia: treatment with superselective embolization of the uterine arteries and midterm follow-up. *Radiology* 2000; 215: 428-31.
45. Goldfarb HA. Laparoscopic coagulation of myoma (myolysis). In: Hutchins FL, Greenberg MD editors. *Uterine fibroids. Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 1995; 22: 807-19.
46. Law P, Gedroyc WJ, Regan L. Magnetic-resonance-guided percutaneous laser ablation of uterine fibroids. *Lancet* 1999; 354: 2049-50.
47. Filicori M, Hall DA, Loughlin JS et al. A conservative approach to the management of uterine leiomyomata: pituitary

- desensitization by a luteinizing hormone-releasing hormone analogue. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 147: 726-7.
48. Vercellini P, Maddalena S, Giorgi O et al. Abdominal myomectomy for infertility: a comprehensive review. *Hum Reprod* 1998; 13: 873-79.
 49. Herrera T, Guerra Garza A, Reyes H et al. Agonistas de GnRH en Ginecología I. *Ginecol Obstet Mex* 1992; 60: 146-51.
 50. Dubuisson JB, Fauconnier A, Chapron Ch et al. Second look after laparoscopic myomectomy. *Hum Reprod* 1998; 13: 2102-6.
 51. Neves-e-Castro M, Correia MF. Use of luteinizing hormone-releasing hormone analogs in non-neoplastic gynecologic conditions. *Seminars in reproductive endocrinology* 1987; 5: 411-19.
 52. Friedman A, Lobel S, Rein M, Barbieri R. 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: 1114-9.
 53. West CP, Lumsden MA, Baird DT. Goserelin (Zoladex) in the treatment of fibroids. *Br J Obstet Gynecol* 1992; 99: 27-30.
 54. Rivlin M, Rameshkumar B, Wayne Hess L, Hess D, Meeks G. Leuprolide acetate depot for the treatment of uterine leiomyomas. Changes in bone density, uterine volume and uterine vascular resistive index. *J Reprod Med* 1994; 39: 663-6.
 55. Friedman A, Daly M, Juneau-Norcros M, Rein M. Predictors of uterine volume reduction in women with myomas treated with a gonadotropin releasing-hormone agonist. *Fertil Steril* 1992; 58: 413-5.
 56. Zullo F, Pellicano M, De Stefano R et al. A prospective randomized study to evaluate leuprolide acetate treatment before laparoscopic myomectomy: efficacy and ultrasonographic predictors. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 108-12.
 57. Vavalá V, Lanzone A, Monaco A et al. Postoperative GnRH analog treatment for the prevention of recurrences of uterine myomas after myomectomy. A pilot study. *Gynecol Obstet Invest* 1997; 43: 251-4.
 58. Fedele L, Vercellini P, Bianchi S et al. Treatment with GnRH agonist before myomectomy and the risk of the short-term myoma recurrence. *Br J Obstet Gynecol* 1990; 1997: 393-6.
 59. Friedman A, Daly M, Juneau-Norcros M et al. A Prospective randomized trial of gonadotropin-releasing hormone agonist plus estrogen progestin or progestin "add-back" regimens for women with leiomyomata uteri. *J Clin Endocrinol* 1993; 76: 1439-45.
 60. Sherwin B, Tulandi T. "Add-back" estrogen reverses cognitive deficits induced by gonadotropin-releasing hormone agonist in women with leiomyomata uteri. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2545-9.
 61. Friedman A. 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: 526-8.
 62. Palomba S, Affinito P, Tommaselli GA, Nappi C. A clinical trial of the effects of Tibolone administered with gonadotropin-releasing hormone analogues for the treatment of uterine leiomyomata. *Fertil Steril* 1998; 70: 111-8.
 63. González-Bárcena D, Kastin AJ, Coy DH et al. Suppression of gonadotropin release in man by an inhibitory analogue of luteinizing hormone-releasing hormone. *Lancet* 1977; 2: 997-8.
 64. Lumsden MA, West CP, Baird DT. Goserelin. Therapy before surgery for uterine fibroids. *Lancet* 1987; 1: 36-7.
 65. Kettel LM, Yen SC. Terminology for GnRH antagonists. *Fertil Steril* 1994; 61: 995.
 66. Pinski J, Lamharzi N, Halpos G et al. Chronic administration of the luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) antagonist Cetrorelix decreases gonadotrope responsiveness and pituitary LH-RH receptor messenger ribonucleic acid levels in rats. *Endocrinology* 1996; 137: 3430-6.
 67. González-Bárcena D, Vadillo-Buenfil M, Gracia-Procel E et al. Inhibition of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone and sex-steroid levels in men and women with a potent antagonist analogue of luteinizing hormone releasing hormone, Cetrorelix (SB-75). *Eur J Endocrinol* 1994; 131: 286-92.
 68. González-Bárcena D, Vadillo M, Gómez O et al. Responses to the antagonistic analogue of LH-RH (SB-75, Cetrorelix) in patients with benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *Prostate* 1994; 24: 84-92.
 69. González-Bárcena D, Vadillo M, Cortez A et al. Luteinizing hormone-releasing hormone antagonist Cetrorelix as primary single therapy in patients with advanced prostatic cancer and paraplegia due to metastatic invasion of spinal cord. *Urology* 1995; 45: 275-81.
 70. González-Bárcena D, Bañuelos R, Perez E, Cardenas C, Comaru-Schally AM, Schally AV et al. Treatment of Uterine Leiomyomas with luteinizing hormone-releasing hormone antagonist Cetrorelix. *Hum Reprod* 1997; 12: 2028-35.
 71. Felberbaum R, Gerner U, Ludwig M, Riethmüller-Winzen H, Heise S, Buttge I et al. Treatment of uterine fibroids with a slow-release formulation of the gonadotropin releasing hormone antagonist Cetrorelix. *Hum Reprod* 1998; 13: 1660-8.
 72. Vercellini P, Zaina B, Yaylayan L, Pisacreta A, De Giorgi O, Crosignani PG. Hysteroscopic myomectomy: long-term effects on menstrual pattern and fertility. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 341-7.
 73. Tulandi T, al-Took S. Endoscopic myomectomy. Laparoscopy and hysteroscopy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1999; 26: 135-48.
 74. Davies A, Hart R, Magos AL. The excision of uterine fibroids by vaginal myomectomy: a prospective study. *Fertil Steril* 1999; 71: 961-4.
 75. Dubuisson JB, Fauconnier A, Chapron Ch et al. Second look after laparoscopic myomectomy. *Hum Reprod* 1998; 13: 2102-6.
 76. Golan D, Aharoni A, Gonen R et al. Early spontaneous rupture of the post myomectomy gravid uterus. *Int J Gynecol Obstet* 1990; 31: 167-70.
 77. Davis KM, Schalaff WD. Medical management of uterine fibromyomata. In: Hutchins FL, Greenberg MD editors. Uterine fibroids. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 1995; 22: 727-38.
 78. Murphy AA, Kettel LM, Morales AJ et al. Regression of uterine leiomyomata in response to the antiprogestone RU 486. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 513-7.
 79. De Leo V, la Marca A, Morgante G. Short-term treatment of uterine fibromyomas with Danazol. *Gynecol Obstet Invest* 1999; 47: 258-62.