

**UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL**

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
CARRERA DE MEDICINA**

**TEMA:**

**HISTERECTOMÍA EN MUJERES EN EDAD REPRODUCTIVA CON  
DIAGNÓSTICO DE MIOMATOSIS UTERINA TRATADAS CON ACETATO DE  
LEUPROLIDE EN EL HOSPITAL TEODORO MALDONADO CARBO EN EL  
PERIODO DE ENERO 2014 A DICIEMBRE 2016.**

**AUTOR (ES):**

**ANA YOLANDA YDROVO NARANJO  
JOSELYNE RAQUEL CARVAJAL PLÚAS**

**Trabajo de titulación previo a la obtención del título de  
MÉDICO**

**TUTOR:**

**VÁSQUEZ CEDEÑO, DIEGO**

**Guayaquil, Ecuador**

**2017**



UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

CARRERA DE MEDICINA

## CERTIFICACIÓN

Certificamos que el presente trabajo de titulación fue realizado en su totalidad por **Ydrovo Naranjo Ana Yolanda**, como requerimiento para la obtención del título de **Médico**.

TUTOR (A)

f. \_\_\_\_\_

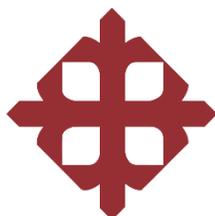
**Vásquez Cedeño, Diego**

DIRECTOR DE LA CARRERA

f. \_\_\_\_\_

**Aguirre Martínez, Juan Luis**

**Guayaquil, a los 11 del mes de septiembre del año 2017**



UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
CARRERA DE MEDICINA

**CERTIFICACIÓN**

Certificamos que el presente trabajo de titulación, fue realizado en su totalidad por **Carvajal Plúas Joselyne Raquel**, como requerimiento para la obtención del título de **Médico**.

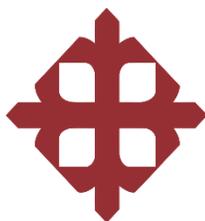
**TUTOR (A)**

f. \_\_\_\_\_  
**Vásquez Cedeño, Diego**

**DIRECTOR DE LA CARRERA**

f. \_\_\_\_\_  
**Aguirre Martínez, Juan Luis**

**Guayaquil, a los 11 del mes de septiembre del año 2017**



UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
CARRERA DE MEDICINA

## DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD

Yo, Ydrovo Naranjo Ana Yolanda

### DECLARO QUE:

El Trabajo de Titulación, **HISTERECTOMÍA EN MUJERES EN EDAD REPRODUCTIVA CON DIAGNÓSTICO DE MIOMATOSIS UTERINA TRATADAS CON ACETATO DE LEUPROLIDE EN EL HOSPITAL TEODORO MALDONADO CARBO EN EL PERIODO DE ENERO 2014 A DICIEMBRE 2016** previo a la obtención del título de **Médico**, ha sido desarrollado respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el documento, cuyas fuentes se incorporan en las referencias o bibliografías. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance del Trabajo de Titulación referido.

**Guayaquil, a los 11 del mes de septiembre del año 2017**

**EL AUTOR (A)**

f. \_\_\_\_\_

**Ydrovo Naranjo Ana Yolanda**



UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
CARRERA DE MEDICINA

## DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD

Yo, **Carvajal Plúas Joselyne Raquel**

### DECLARO QUE:

El Trabajo de Titulación, **HISTERECTOMÍA EN MUJERES EN EDAD REPRODUCTIVA CON DIAGNÓSTICO DE MIOMATOSIS UTERINA TRATADAS CON ACETATO DE LEUPROLIDE EN EL HOSPITAL TEODORO MALDONADO CARBO EN EL PERIODO DE ENERO 2014 A DICIEMBRE 2016** previo a la obtención del título de **Médico**, ha sido desarrollado respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el documento, cuyas fuentes se incorporan en las referencias o bibliografías. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance del Trabajo de Titulación referido.

**Guayaquil, a los 11 del mes de septiembre del año 2017**

**EL AUTOR (A)**

f. \_\_\_\_\_

**Carvajal Plúas Joselyne Raquel**



UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
CARRERA DE MEDICINA

## AUTORIZACIÓN

Yo, **Ydrovo Naranjo Ana Yolanda**

Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil a la **publicación** en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación, **HISTERECTOMÍA EN MUJERES EN EDAD REPRODUCTIVA CON DIAGNÓSTICO DE MIOMATOSIS UTERINA TRATADAS CON ACETATO DE LEUPROLIDE EN EL HOSPITAL TEODORO MALDONADO CARBO EN EL PERIODO DE ENERO 2014 A DICIEMBRE 2016**, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

**Guayaquil, a los 11 del mes de septiembre del año 2017**

**EL AUTOR (A)**

f. \_\_\_\_\_

**Ydrovo Naranjo Ana Yolanda**



UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
CARRERA DE MEDICINA

## AUTORIZACIÓN

Yo, **Carvajal Plúas Joselyne Raquel**

Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil a la **publicación** en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación, **HISTERECTOMÍA EN MUJERES EN EDAD REPRODUCTIVA CON DIAGNÓSTICO DE MIOMATOSIS UTERINA TRATADAS CON ACETATO DE LEUPROLIDE EN EL HOSPITAL TEODORO MALDONADO CARBO EN EL PERIODO DE ENERO 2014 A DICIEMBRE 2016**, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

**Guayaquil, a los 11 del mes de septiembre del año 2017**

**EL AUTOR (A)**

f. \_\_\_\_\_

**Carvajal Plúas Joselyne Raquel**

## **AGRADECIMIENTO**

Agradezco a Dios, por estar conmigo y protegerme en cada paso que doy, por fortalecer mi corazón e iluminar mi mente y por haber puesto en mi camino a personas que han sido un soporte y compañía durante todo este período de estudio.

A mi familia, en especial a mis padres quienes me han apoyado y motivado para poder llegar a estas instancias de la carrera y así dar un paso más para alcanzar nuestro gran sueño.

A mi compañera de tesis por haber sido una persona incondicional durante toda la carrera, por la constancia de nuestra amistad que permitió que aprendamos juntas dentro y fuera de las aulas.

A mi tutor Dr. Diego Vásquez por su paciencia, dedicación durante el desarrollo del trabajo de titulación

Finalmente, gracias a todos los Doctores Docentes de la UCSG que con sus enseñanzas, experiencias, paciencia, y espíritu de colaboración nos condujeron por el camino del saber.

**YDROVO NARANJO ANA YOLANDA.**

## **DEDICATORIA**

Este trabajo se lo dedico en primer lugar a Dios que me ha dado la sabiduría y fortaleza durante estos años de estudios, y por haberme permitido culminar la carrera con éxito.

Con infinita gratitud se lo dedico a mis Padres, por ser mi ejemplo de persona, mi ejemplo de superación, por el sacrificio y apoyo incondicional, por cada uno de sus consejos, por no dejarme caer y siempre darme aliento cada vez que lo necesite.

A mis hermanas por ayudarme durante todo mi proceso de formación, a mis sobrinos, como ejemplo de sacrificio para demostrar que con perseverancia se puede lograr muchas metas.

Finalmente, a mis compañeros y docentes que formaron parte de este camino de aprendizaje, aportando cada día una nueva enseñanza para que seamos excelentes profesionales.

**YDROVO NARANJO ANA YOLANDA.**

## **AGRADECIMIENTO**

Agradezco a Dios por estar conmigo en cada decisión que tomo, en cada paso que doy, por llenarme de sabiduría y perseverancia para seguir cumpliendo mis sueños propuestos.

A mi familia, a mis adorados padres que son el pilar fundamental de mi vida, que me llenan de amor, paciencia, perseverancia, siempre me han llenado de sabios consejos que me sirvieron para superar varios obstáculos durante la carrera.

A mi compañera de tesis porque finalmente compartiremos este logro juntas. A mis compañeros y docentes de UCSG, que con sus enseñanzas, paciencia y espíritu de amistad pude darme cuenta lo hermosa que es esta carrera y lo que implica el apoyo incondicional de un ser humano hacia los demás.

A mi tutor Dr. Diego Vásquez por su paciencia, dedicación durante el desarrollo del trabajo de titulación.

**CARVAJAL PLÚAS JOSELYNE RAQUEL.**

## **DEDICATORIA**

Este trabajo está dedicado a Dios por haberme acompañado todos estos años de estudio, por llenarme de fuerza para enfrentar los retos que se me presentaron y por llenarme de sabiduría.

A mis padres; Betty Plúas, Antonio Carvajal y hermano Antonio Carvajal, mi familia, por todo el sacrificio que hicieron por mí, por toda la perseverancia y paciencia que tuvieron durante todos estos años y por el amor incondicional que me dieron siempre.

**CARVAJAL PLÚAS JOSELYNE RAQUEL.**



UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**

**CARRERA DE MEDICINA**

**TRIBUNAL DE SUSTENTACIÓN**

f. \_\_\_\_\_

**Ayon Genkuong, Andrés**

PRESIDENTE

f. \_\_\_\_\_

**Huaman Garaicoa, Fuad**

VOCAL 1

f. \_\_\_\_\_

**Vásquez Cedeño, Diego**

VOCAL 2

# INDICE DE CONTENIDO

AGRADECIMIENTO .....	VIII
DEDICATORIA .....	IX
TRIBUNAL DE SUSTENTACIÓN.....	XII
INDICE DE CONTENIDO .....	XIII
INDICE DE TABLAS.....	XIV
RESUMEN .....	XV
ABSTRACT.....	XVI
INTRODUCCIÓN.....	17
OBJETIVOS.....	18
Objetivo general.....	18
Objetivos Específicos .....	18
HIPÓTESIS.....	19
MARCO TEÓRICO .....	20
CAPÍTULO 1 .....	20
1.1 Problema.....	20
1.2 Antecedentes de la miomatosis uterina. ....	21
1.3 Factores de riesgo. ....	22
1.4 Clasificación figo de miomas uterinos .....	24
1.5 Anatomía patológica.....	26
1.6 Tratamiento quirúrgico .....	40
CAPITULO 2 .....	42
2.1 Acetato Leuprolide como tratamiento farmacológico. ....	42
2.2 Indicaciones .....	43
2.3 Efectos secundarios .....	43
Acetato de Ulipristal versus Acetato de Leuprolide para Fibroides Uterinos.....	45
METODOLOGÍA .....	48
Tipo de estudio .....	48
Variables .....	48
Operacionalización de variables .....	49
Población y muestra .....	50
Universo .....	50

Muestra.....	50
Criterios de Inclusión .....	50
Criterios de Exclusión.....	50
Instrumento de recolección de datos.....	50
Análisis de los resultados.....	51
DISCUSIÓN .....	59
CONCLUSIÓN Y RECOMENDACIONES .....	61
BIBLIOGRAFÍA.....	63
ANEXOS .....	66

## INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación figo de miomas uterinos .....	25
Tabla 2 - Operacionalización de variables .....	49
Tabla 3. Tabla de variables descriptivas.....	52
Tabla 4. Tablas cruzada de tipo de mioma con su tamaño y dosis de tratamiento. .....	53
Tabla 5. Histerectomía.....	54

## RESUMEN

**Introducción:** La miomatosis uterina es la causa más frecuente de tumores sólidos en la pelvis de la mujer, y ocurre en 20 a 40% de mujeres en edad reproductiva. **Objetivo:** Determinar la prevalencia de Histerectomía en mujeres en edad reproductiva con diagnóstico de miomatosis uterina tratadas con Acetato de Leuprolide en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo en el periodo de Enero 2014 a Diciembre 2016. **Material y método:** Para determinar la efectividad del acetato leuprolide en mujeres en edad reproductiva con diagnóstico de mioma uterino y posteriormente fueron histerectomizadas en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo en el periodo de enero 2014 a diciembre 2016, se levantó información en sitio mediante las historias clínicas recolectadas. Las características de la población y los hallazgos del estudio se presentarán empleando frecuencias simples. El procesamiento se efectuará empleando la aplicación de análisis avanzado de Excel. La muestra causal fue de 76 pacientes mujeres en edad reproductiva con diagnóstico de mioma uterino tratadas con acetato leuprolide. **Resultados:** Según los resultados obtenidos y en contraste con la literatura empleada en la investigación en curso se objeta que la edad más frecuente de las patologías de miomas está entre los 40 a 45 años de edad con gestas de hasta 3 veces en la mayoría de los casos. El mioma más frecuente es el intramural y el submucoso los cuales se presentan con más repetición en tamaño tipo 2 y por lo general se necesita una dosis de tratamiento para que este sea controlado. Los miomas que distorsionan la cavidad uterina (submucosos o intramurales con un componente intracavitario) suponen una dificultad para la concepción y un incremento de la tasa de abortos. Hubo 49 pacientes del total de la muestra fueron administrados con una sola dosis de tratamiento, de estos 49 pacientes 28 eran histerectomizados, en la segunda dosis fueron 19 histerectomizados y en la tercera dosis 4. En total 51 pacientes de 76 eran histerectomizados representando el 67% del total de la muestra. **Palabras Claves:** Mioma, histerectomía, Acetato de Leuprolide.

## ABSTRACT

**Introduction:** Uterine myomatosis is the most common cause of solid tumors in women's pelvis, occurring in 20-40% of women of childbearing age. **Objective:** To determine the prevalence of Hysterectomy in women of reproductive age with diagnosis of uterine myomatosis treated with Leuprolide Acetate at Teodoro Maldonado Carbo Hospital from January 2014 to December 2016. **Material and method:** To determine effectiveness Of leuprolide acetate in women of reproductive age with a diagnosis of uterine fibroids who were subsequently hysterectomized at the Hospital Teodoro Maldonado Carbo in the period from January 2014 to December 2016, information was collected on-site using the collected clinical records. Population characteristics and study findings will be presented using simple frequencies. The database will be designed in an Excel 2013 electronic sheet of Microsoft Office. Processing will be done using Excel's advanced analysis application. The causal sample was 76 women of reproductive age with diagnosis of uterine myoma treated with leuprolide acetate. **RESULTS:** According to the results obtained and in contrast to the literature used in the current research it is objected that the most frequent age of myoma pathologies is between 40 and 45 years of age with up to 3 times the disease in most of the Cases. The most common myoma is intramural and submucosal which present with more repetition in type 2 size and usually a dose of treatment is needed for it to be controlled. Myomas that distort the uterine cavity (submucosal or intramural with an intracavitary component) imply a difficulty in conception and an increase in the rate of abortion. There were 49 patients of the total sample were given with a single dose of treatment, of these 49 patients were 28 hysterectomized, in the second dose were 19 hysterectomized and the third dose 4. In total 51 patients of 76 were hysterectomized representing 67 % of total sample.

**Key Words:** Myoma, hysterectomy, Leuprolide Acetat

## INTRODUCCIÓN

La miomatosis uterina es la causa más frecuente de tumores sólidos en la pelvis de la mujer, y ocurre en un 20 a 40% de mujeres en edad reproductiva. Pueden ser clínicamente evidentes en un 20 a 25% de los casos; siendo máxima su incidencia en la cuarta a quinta década de vida, dando como resultado hasta un 80% de patología de los úteros resecados de manera quirúrgica, independientemente del diagnóstico preoperatorio.

Se han propuestos diferentes manejos médicos, que dan resultados como tratamiento adyuvante en pacientes que no requieren una intervención quirúrgica agresiva (histerectomía).

Uno de los tratamientos médicos utilizados son los análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRh) especialmente el acetato de leuprolide, cuya administración prolongada induce un hipogonadismo hipogonadotropo entre 1 a 3 semanas de haber iniciado el tratamiento.

Sin embargo la administración de los análogos GnRh provoca efectos secundarios que son poco tolerados por las pacientes por lo que desisten de continuar con el tratamiento.

Este estudio es para determinar la efectividad del uso de Acetato de Leuprolide en mujeres en edad reproductiva con diagnóstico de miomatosis uterina y posteriormente fueron histerectomizadas en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo en el periodo de enero 2014 a diciembre 2016 en la ciudad de Guayaquil, Ecuador y darle relación a esto con las capacidades intelectuales de los mismos.

## OBJETIVOS

**Objetivo general:** Determinar la prevalencia de histerectomía en mujeres en edad reproductiva con diagnóstico de Miomatosis uterina tratadas con Acetato de Leuprolide en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo en el periodo de Enero 2014 a Diciembre 2016.

### **Objetivos Específicos:**

- Identificar los factores que influyen a realizar histerectomía en mujeres con diagnóstico de miomatosis uterina tratadas con Acetato de Leuprolide.
- Evaluar la eficacia del Acetato de Leuprolide en pacientes en edad fértil con miomatosis uterina.
- Determinar el número de casos de mujeres nuligestas y muligestas que fueron histerectomizadas posterior al tratamiento con Acetato de Leuprolide con diagnóstico de miomatosis uterina.
- Identificar el efecto secundario adverso más común en los pacientes con Miomatosis uterina tratados con Acetato de Leuprolide.

## HIPÓTESIS

Se quiere demostrar qué impacto tiene el acetato leuprolide como tratamiento farmacológico de la miomatosis uterina aumentando la frecuencia de histerectomía.

Por lo tanto las hipótesis tanto como nula (H0) y alternativa (H1) quedarían de la siguiente manera

**H0:** El Acetato de Leuprolide no es eficaz como tratamiento farmacológico de miomatosis uterina, terminando en histerectomía.

**H1:** El Acetato de Leuprolide es eficaz como tratamiento farmacológico de miomatosis uterina, no terminando en histerectomía.

# MARCO TEÓRICO

## CAPÍTULO 1

### 1.1 Problema

La miomatosis uterina es la causa más frecuente de tumores sólidos en la pelvis de la mujer, y ocurre en un 20 a 40% de mujeres en edad reproductiva: (1) Pueden ser clínicamente evidentes en el 20 a 25% de los casos; siendo máxima su incidencia en la cuarta a quinta década de vida, dando como resultado hasta un 80% de patología de los úteros resecados de manera quirúrgica, independientemente del diagnóstico preoperatorio. (2)

Los miomas uterinos son conocidos también como leiomiomatosis uterina, fibromiomas, leiofibromiomas. (3) Se derivan del miometrio y presentan abundante matriz extracelular rodeados de una fina pseudocápsula de tejido conectivo y fibras musculares comprimidas. (4)

En el Hospital Teodoro Maldonado Carbo en el periodo de enero 2014 a diciembre 2016 se ha venido recolectando estos casos para centrar la investigación en curso mediante la búsqueda de la eficacia del Acetato de Leuprolide como tratamiento farmacológico de elección en miomatosis uterina y de esta manera prevenir a realizar procedimientos quirúrgicos como la histerectomía. Se tiene que tomar en cuenta que la recolección de datos es para la experimentación hipotética que se presenta en la investigación, pues tiene fines para posteriormente aplicarlos o en su decadencia de resultados obviarlos.

No es común encontrarlos durante la pubertad, y tienen mayor incidencia de presentación durante la edad fértil, en mujeres de raza negra, embarazo, y aquellas que estén en tratamiento con estrógenos. Al finalizar la menopausia los miomas no se presentan y los ya existentes disminuyen de tamaño, pero no desaparecen, enfatizando que su crecimiento va a depender de los esteroides sexuales.

Se calcula que el 20 a 50% de los casos de mujeres con un mioma o más suelen presentar síntomas significativos. Los síntomas varían e incluyen sangrado uterino anormal, dolor pélvico, presión pélvica, capacidad reducida de la vejiga, constipación y disfunción reproductiva lo que afecta la calidad de vida de las pacientes que lo presentan. El síntoma más común es el sangrado uterino anormal. Los síntomas usualmente se correlacionan con su localización, número, tamaño o con algún cambio degenerativo concomitante. (5)

## **1.2 Antecedentes de la miomatosis uterina.**

El antecedente de los miomas aún se desconoce. Éstos usualmente son de origen monoclonal y su crecimiento está relacionado con expansión clonal de una sola célula. Aproximadamente 60% de los miomas son cromosómicamente normales, con cariotipo 46XX. El 40% restante presentan anomalías cromosómicas; de estas alteraciones, las más comunes incluyen translocaciones entre los cromosomas 12 y 14.

Se han identificado algunos genes implicados por los arreglos cromosómicos. El primer gen encontrado fue el HMA2 regulado por la translocación 12:14. Existe otro gen identificado, el HMGA1, en el desarrollo de

los miomas, que está relacionado con los arreglos del cromosoma 6. Los miomas están claramente asociados con la exposición de estrógenos y progesterona circulante.

Existe mayor concentración de receptores estrogénicos en los miomas uterinos que en el miometrio adyacente; de esta manera, se unen un 20% más al estradiol por miligramo de proteína. (3) El mayor número de divisiones mitóticas se realiza durante la fase secretora en el pico de la producción de progesterona, y las figuras mitóticas son mayores en mujeres tratadas con acetato de medroxiprogesterona que en las no tratadas. (8)

### **1.3 Factores de riesgo.**

- **Edad y paridad.** La menarca temprana aumenta el desarrollo de miomas uterinos. El riesgo disminuye un 70 a 90% en mujeres postmenopáusicas y en las primíparas disminuye el riesgo hasta 20 a 50%, y múltiparas reduce de forma significativa.
- **Etnicidad.** Mujeres de raza negra tienen de 3-9 veces mayor prevalencia de miomatosis uterina en relación con las mujeres asiáticas o de raza blanca. (4)
- **Uso de anticonceptivos orales:** Parecen no tener una relación definitiva, pero en algunos estudios hay una relación inversa entre los anticonceptivos orales y el riesgo de desarrollar miomatosis uterina. (10, 11)

- **Terapia de reemplazo hormonal.** Los miomas al obtener un estímulo hormonal, su respuesta varía de acuerdo a la dosis, vía de administración y tiempo empleado. (8)
- **Peso.** La obesidad incrementa la conversión de los andrógenos adrenales a estrona y disminuye la globulina fijadora de hormonas sexuales, por lo que en mujeres con índice de masa corporal (IMC) mayor a 30 este riesgo es mayor. (12)
- **Dieta.** Se ha asociado que el consumo de carnes rojas incrementan la incidencia de miomas. (13)
- **Ejercicio.** Mujeres que realizan ejercicio extenuante como las atletas presentan 40% menos de riesgo en comparación con mujeres sedentarias. No se ha establecido la razón por la cual el ejercicio cause disminución de aparición de miomas. (14)
- **Historia familiar.** Familiares de primer grado tienen 2.5 veces más riesgo de presentar miomatosis uterina en aquellos que no tienen historia familiar. (15)
- **Embarazo.** Está asociado a los altos niveles de esteroides sexuales causando el crecimiento de miomas así como su sintomatología. Los miomas uterinos son menos frecuentes en mujeres multíparas obteniendo un efecto protector a largo plazo. (16)
- **Lesión del tejido.** Es posible que la formación del mioma sea una respuesta a la lesión, parecido a una placa aterosclerótica que se forma en respuesta a la hipoxia del músculo arterial. La hipoxia de las células

miometriales durante la menstruación puede promover la transformación de los miocitos normales y la subsecuente formación de los miomas. (17)

- **Tabaquismo.** El tabaquismo disminuye el riesgo de desarrollar miomas uterinos debido a la disminución de la conversión de andrógenos a estrona, secundaria a la inhibición de la aromatasa por la nicotina, así como el incremento de 2-hidroxilación del estradiol, o la estimulación de los altos niveles de la globulina fijadoras de hormonas sexuales. (15)

#### **1.4 Clasificación figo de miomas uterinos**

Los miomas uterinos pueden crecer en cualquier posición, por ende FIGO pudo clasificarlas en 8 subtipos de miomas:

**Miomas submucosos (FIGO tipo 0, 1, 2):** crecen en estrecha proximidad a la mucosa endometrial, pueden ocasionar atrofia y erosión de la mucosa endometrial, dando lugar a sangrado uterino anormal. Un tipo 0 son lesiones intracavitarias adosadas al endometrio por un estrecho tallo; el tipo 1 representa el 50% o menos de lesión intramural; el tipo 2 tiene más del 50% de lesión intramural.

**Miomas intramurales (FIGO tipos 3,4,5):** son los más comunes y se encuentran confinado a la pared miometrial. Cuando se presentan de forma múltiple en esta localización, puede haber distorsión considerable de la arquitectura y tamaño del útero. El tipo 3 son lesiones extracavitarias; el tipo 4 es completamente intramural; el tipo 5 representa más del 50% intramural.

**Miomas subserosos (FIGO tipo 6, 7):** se originan en el miometrio en la superficie serosa del útero, desde esa posición puede llegar hacia la cavidad uterina o hacia la cavidad peritoneal. El tipo 6 es 50% o menos intramural; el tipo 7 está adosado a la serosa por un tallo.

**Miomas cervicales (FIGO tipo 8):** se localizan en el cuello uterino y otras lesiones “parasitarias” (16).

**Tabla 1. Clasificación figo de miomas uterinos**

SM-Submucoso	0	Pedunculado intracavitario
	1	<50%Intramural
	2	≥50%Intramural
O-Otro	3	Extracavitarias
	4	Intramural
	5	Subseroso ≥50% intramural
	6	Subseroso <50% intramural
	7	Subseroso pedunculado
	8	Otro (especifique, p.ej: cervical, parasitario)

**Fuente:** Progresos de obstetricia y ginecología, Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia 2013.

## **1.5 Anatomía patológica**

### **1.5.1 Descripción macroscópica.**

Los leiomiomas son masas sólidas bien delimitadas de color que varía desde ligeramente más pálida que el miometrio circundante hasta blanco grisáceo, que al corte presenta un aspecto arremolinado, conformado por fibras de patrón en espiral y son de consistencia de firme a ahulada. El aspecto macroscópico puede variar, si éste presenta cambios degenerativos que son un fenómeno frecuente en los miomas, especialmente entre mayor tamaño tenga éste. El cambio degenerativo más común es la degeneración hialina que puede involucrar áreas o la totalidad del tumor. En este tipo de degeneración el mioma asume un aspecto pálido eosinofílico homogéneo, con borramiento del patrón arremolinado en las áreas de hialinización. Secundariamente, las áreas de hialinización pueden sufrir liquidificación, resultando en degeneración quística o una forma intermedia de degeneración mixoide, donde el mioma adquiere aspecto gelatinoso sin formar aún quistes verdaderos. Una forma particular de degeneración es la conocida degeneración roja que ocurre con frecuencia, aunque no de manera exclusiva, asociada al embarazo. (18,20) En este tipo de degeneración, el aspecto macroscópico del mioma adquiere una forma homogénea, rojo-rosada con pérdida del patrón estoriforme. Un mioma con degeneración roja, a largo plazo puede desarrollar calcificación periférica, aunque la calcificación puede extenderse, para incluso involucrar la totalidad del mioma, esto es más frecuente en mujeres de edad avanzada. Por último y de forma poco frecuente, un mioma puede sufrir necrosis, apreciándose a la

exploración macroscópica como una masa gris pálida, reblandecida; los miomas más susceptibles de sufrir este cambio son los miomas submucosos que protruyen hacia la cavidad uterina. (18)

El mioma pedunculado se origina por la acción muscular del útero, intentando expulsar al tumor, da lugar a un mioma pedunculado o a un pólipo fibroideo. Este último puede sufrir además los efectos de tracción de las contracciones ístmicas y emerger por el orificio cervical, a menudo con infarto de la porción apical. (18) En muy raras ocasiones, un mioma submucoso pedunculado puede establecer flujo sanguíneo desde alguna estructura adherida continua (omento, peritoneo, intestino), dejando de depender a la larga del aporte sanguíneo del útero. A veces la separación del útero ocurre primero por torsión del pedúnculo, y neovascularización secundaria. En cualquiera de los dos casos, este mioma se denomina «parasítico» y no debe confundirse con una metástasis de tumor maligno de músculo liso. (18,19) Se puede encontrar también proliferación neoplásica benigna de músculo liso dentro de una vena fuera de los confines de un mioma uterino, o incluso en ausencia de éste, denominándose entonces mioma intravenoso, aunque este proceso no es exclusivo del cuerpo uterino y a menudo involucra la vena cava y/o estructuras peritoneales; cuando se encuentra confinado al cuerpo uterino, el diagnóstico radiológico es difícil, pues simula un mioma convencional. (19) Se presenta con más frecuencia en mujeres mayores de 50 años y, en general, es una condición con curso biológico benigno y las únicas muertes están relacionados con involucre intracardiaco.<sup>18</sup> Otro patrón de crecimiento que se presenta en forma inusual es el mioma

metastatizante benigno, el cual representa un raro fenómeno donde se encuentran células musculares benignas en sitios distantes, predominantemente en el pulmón, en pacientes con miomas de tipo usual en el útero. Una alta proporción de estas pacientes tienen historia previa de curetaje, miomectomía o histerectomía, lo que hace suponer que el procedimiento quirúrgico predispone la diseminación.

Un último patrón de crecimiento es el llamado miomatosis peritoneal diseminada, caracterizada por múltiples depósitos nodulares pequeños de músculo liso benigno en la superficie serosa de órganos peritoneales, incluyendo el útero, las salpinges y los ovarios. Esta condición es más frecuente en mujeres en edad reproductiva, lo cual es sugestivo de una fuerte asociación con estímulos estrogénicos. La distribución de las lesiones sugiere un origen multicéntrico «in situ», más que una diseminación vascular o linfática. La mayoría de los casos tienen un curso biológico benigno; sin embargo, existen casos informados de progresión a malignidad reportados en la miomatosis peritoneal diseminada.

### **1.5.2 Descripción microscópica**

Los miomas se componen de fascículos entrelazados de células musculares lisas. Las células musculares son alongadas, con citoplasma eosinófilo y núcleos uniformes en forma de puro y las figuras mitóticas son prácticamente inexistentes. Las células se encuentran dispuestas de forma más cercana entre sí que en el miometrio normal, dándole un aspecto hiper celular al tumor. El nombre de «fibroide», acuñado por Sir James Pager en 1852, se refería

a una masa que recordaba a tejido fibroso, tanto en su aspecto macroscópico como en su textura, sin que este término significara que microscópicamente el tumor se conformara por este tejido. El término fibroide, aunque pueda resultar semánticamente poco científico, se usa de forma universal y es entendido en todo lugar. Llama la atención la demarcación acentuada que existe entre el mioma y el miometrio circundante, de la misma forma que se observa microscópicamente. Existen algunas variantes de mioma dignas de mención por sus características histológicas, que pueden incluso causar confusión con otras entidades. Estas variantes son:

**Mioma celular:** Éste es un mioma que microscópicamente presenta algunas diferencias, como borramiento del patrón estoriforme y coloración amarillo cremoso, más que blanco rosado como un mioma convencional. Microscópicamente, las células son muy similares, pero tienen escaso citoplasma, por lo que los núcleos están muy cercanos entre sí, dándole un aspecto azul a bajo aumento. Los vasos generalmente son grandes y con engrosamiento de sus paredes y, focalmente, las células del mioma parecen fusionarse con las del miometrio circundante, haciendo más difícil su demarcación que en un mioma usual.

Los diagnósticos diferenciales incluyen nódulo endometrial estromal y leiomioma. Con la primera entidad, aunque muchas ocasiones es muy difícil, la diferencia se puede observar en los vasos, que en el nódulo estromal no presentan los cambios mencionados. Para la distinción con leiomioma,

basta la ausencia de atipia, necrosis y mitosis atípicas que se observan en esta entidad. (20).

**Mioma epiteliode:** Aunque macroscópicamente estos miomas no presentan grandes diferencias en relación a los miomas convencionales, microscópicamente las células musculares lisas que lo conforman son predominantemente redondas o poligonales y se agrupan en cordones, o nidos, y de esta variante de miomas se han reconocido tres subtipos diferentes: leiomioblastoma, compuesto de células redondas con citoplasma eosinofílico con tendencia a la vacuolación; miomas de células claras, con vacuolación intensa del citoplasma que contienen glucógeno, lípidos o ambos y que le confieren un aspecto claro al citoplasma; y por último, el llamado plexiforme, con núcleos arreglados en empalizada. Se ha discutido sin evidencia contundente que las variantes epitelioides son más susceptibles que el resto de malignización, pero no hay pruebas concluyentes de este hecho. (21)

**Mioma mixoide:** Representa simplemente un cambio mixoide muy extenso en un mioma de tipo usual. (21)

**Mioma simplástico:** Microscópicamente, no existe distinción entre un mioma simplástico y un mioma de tipo usual. Microscópicamente está caracterizado por áreas con células bizarras y pleomórficas con núcleos atípicos, la mayoría de las células bizarras son gigantes, multinucleadas o con núcleos polilobulados o unilobulados, con gran aumento de su tamaño. Los núcleos presentan picnosis y vacuolización; cambios que parecen ser degenerativos.

Estos cambios se pueden presentar focalizados, difusos o intercalados, con un mioma usual y representan más de 25% del tumor en la mayoría de los casos.

Con frecuencia los miomas simplásticos presentan cambios degenerativos, tales como hialinización o edema, pero nunca necrosis coagulativa. Frecuentemente, las células bizarras se localizan en la periferia de las áreas de degeneración. En general no se encuentran figuras mitóticas; sin embargo, se han informado hasta 7 a 10 figuras mitóticas en 10 campos de alto poder, que nunca son atípicas.

El reconocimiento de esta variante es crítico, ya que por el gran pleomorfismo nuclear puede prestarse a confusión con leiomiosarcoma. Por último, existe una variante conocida como leiomiomatosis difusa del útero, donde cientos de pequeños nódulos leiomiomatosos aumentan de forma simétrica y difusa el cuerpo uterino.

El útero puede alcanzar grandes dimensiones y microscópicamente los nódulos varían en tamaño, entre 2 y 3 cm, conservan el patrón estoriforme y son ligeramente más pálidos que un mioma convencional, lo que en ocasiones hace pensar en adenomiosis. Microscópicamente el aspecto es similar a un mioma convencional, pero con bordes menos definidos. Miomas convencionales pueden coexistir con esta entidad. Cabría, aún, una última mención a los llamados miomas con elementos heterólogos, que son miomas comunes que además presentan un componente adicional de tejido maduro.

La forma más común de esto es el lipoleiomioma, que presenta componente de adipocitos maduros, muy probablemente como un fenómeno de metaplasia madura. Otros metaplasmas de tejido maduro tales como condroide, de músculo esquelético u ósea, han sido reportadas en forma aislada. (23)

Una forma más común, aunque se desconoce, se representa también un tipo de mioma con elementos benignos heterólogos, o un mioma con focos de glándulas endometriales (adenomiosis), es el llamado adenomioma. Los adenomiomas se observan microscópicamente como los miomas convencionales, pero en la observación microscópica se identifican glándulas endometriales y en ocasiones estroma endometrial.

### **Sintomatología**

Los síntomas varían e incluyen sangrado uterino anormal, dolor pélvico, presión pélvica, capacidad reducida de la vejiga, constipación y disfunción reproductiva lo que afecta la calidad de vida de las pacientes que lo presentan. (21)

El síntoma más común es el sangrado uterino anormal. Los síntomas usualmente se correlacionan con su localización, número, tamaño o con algún cambio degenerativo concomitante. (21)

**Sangrado uterino anormal:** La menorragia y la hipermenorrea son el patrón más común de sangrado. Los miomas submucosos e intracavitarios tienden a producir con mayor frecuencia sangrado.

Mecanismos:

- Incremento del tamaño del área de superficie endometrial.
- Incremento de la vascularidad y flujo vascular del útero.
- Interferencia con la contractilidad uterina normal.
- Ulceración endometrial del mioma submucoso.
- Compresión del plexo venoso con el miometrio.

Los miomas sufren regresión posterior a la menopausia, lo que se acompaña de atrofia del endometrio y con lo que cesa el sangrado uterino. (20)

**Síntomas de tumoración pélvica:** Los miomas subserosos son los más relacionados con este síntoma. El tamaño del útero miomatoso se describe en semanas menstruales, así como en un útero gestante.

Un útero miomatoso de 12 a 20 semanas de tamaño puede palparse en la exploración abdominal. La presión pélvica aparece cuando el útero incrementa de tamaño. Al crecer el útero, la presión sobre órganos adyacentes, especialmente el tracto urinario y rectosigmoides, se acentúa.

Las manifestaciones asociadas al tracto urinario incluyen frecuencia urinaria, obstrucción de salida y obstrucción ureteral con hidronefrosis. La constipación o tenesmo puede ser secundario a un mioma en la pared posterior, que ejerce presión en el rectosigmoides.

**Dolor.** No es un síntoma frecuente, y se asocia usualmente con la torsión de un mioma pediculado, dilatación cervical por un mioma submucoso,

protruyendo del segmento uterino inferior, o por una degeneración roja asociada al embarazo. (23)

**Infertilidad.** La miomatosis uterina se asocia a infertilidad en 5 a 10% de los casos. Los miomas intramurales y subserosos tienden a producir mayor disfunción reproductiva. Los mecanismos sugeridos mediante los cuales disminuyen la fertilidad incluyen:

- Alteración del contorno endometrial que interfiere con la implantación.
- Agrandamiento y deformidad de la cavidad uterina que interfiere con el transporte espermático.
- Distorsión anatómica que reduce el acceso al cérvix del esperma.
- Contractilidad uterina alterada.
- La persistencia de sangrado intrauterino o coágulos interfieren con la implantación.
- Miomas posteriores pueden interferir con la relación anatómica tubo-ovárica, y el ostium tubario puede estar distorsionado u obstruido.<sup>24</sup>

## **Diagnóstico**

Para hacer el diagnóstico de miomas, la exploración ginecológica (tacto bimanual) sigue siendo de gran utilidad, aunque las técnicas complementarias

actuales sean muy precisas en el diagnóstico. La valoración del tamaño, consistencia, movilidad, forma uterina, y la asociación con dolor a la palpación, dan una idea inicial del proceso que puede presentar la paciente.

Las técnicas complementarias más utilizadas incluyen:

**Ultrasonido:** La ecografía transvaginal tiene una alta sensibilidad (95-100%) para detectar miomas en úteros menores de 10 semanas. La localización de miomas en úteros mayores o cuando estos son múltiples está limitada. (20) Es por este motivo que debemos tener en nuestro protocolo realizar siempre una ecografía abdominal que nos evitará que miomas no accesibles por vía vaginal pasen inadvertidos.

La ecografía con infusión salina intracavitaria (sonohisterografía) mejora la definición del contorno del mioma submucoso que protruye en la cavidad uterina y nos facilita su clasificación según la Sociedad Europea de Histeroscopia (tipo 0, I y II) (21).

**Histeroscopia** esta técnica ayuda en el diagnóstico y tratamiento de los miomas submucosos, valorando su componente intracavitario y resecabilidad por esta vía.

**Resonancia magnética** es la mejor técnica para visualizar todos los miomas y la localización de los mismos. Permite diferenciar entre leiomiomas, adenomiosis y sarcomas.

**Tomografía computarizada:** Tiene poca utilidad para delimitar la posición de los miomas en relación con el miometrio o el endometrio (4).

En cuanto al diagnóstico diferencial, los miomas deben ser distinguidos principalmente de 2 entidades fundamentales:

— Adenomiosis. La diferencia fundamental es la ausencia de cápsula que separa la formación del tejido miometrial normal presente en los miomas y ausente en las adenomiosis y sarcomas. La ecografía transvaginal con Doppler y la RM son técnicas adecuadas para el diagnóstico de esta entidad. En los casos de duda diagnóstica al realizar la ecografía transvaginal, se recomienda la realización de RM con gadolinio para establecer el diagnóstico diferencial.

— Sarcomas. La mayoría aparecen en la menopausia. La RM y la biopsia de endometrio son las pruebas diagnósticas adecuadas, pero el diagnóstico definitivo será anatomopatológico. La evaluación con ecografía de una masa uterina puede indicar un sarcoma (ecogenicidad mixta, necrosis central, vasos de distribución irregular y baja impedancia del flujo en el estudio Doppler-color, y aumento en la velocidad pico-sistólica). Sin embargo, muchas de estas características se encuentran también en los leiomiomas. (4)

## **Tratamiento Farmacológico**

### **Antiinflamatorios no esteroideos**

Los AINES no parecen reducir la cantidad de sangrado en mujeres con miomas, pero pueden ser útiles en este tipo de pacientes para mejorar la dismenorrea. (4)

## **Antifibrinolíticos**

El ácido tranexámico fue aprobado por la FDA para el tratamiento del sangrado menstrual abundante. Es considerado un fármaco eficaz en el tratamiento del sangrado menstrual excesivo asociado con Miomatosis Uterina. (4)

## **Tratamientos hormonales**

### **Estrógenos y gestágenos**

Los tratamientos con anticonceptivos combinados o solo con gestágenos son considerados de primera línea para el control del sangrado uterino anormal y dismenorrea en mujeres con y sin miomas. Sin embargo estos tratamientos son utilizados a corto plazo, y se recomienda un tratamiento complementario (4,21)

### **Progestágenos o dispositivos intrauterinos liberadores de progestágeno.**

Es considerado una efectiva terapia en la hemorragia asociada con miomas, con mejoría de los niveles de hemoglobina, hematocrito y ferritina pero se requieren estudios aleatorizados controlados. (4,21)

Respecto a los progestágenos de nueva generación, se reportó que provoca disminución en el volumen de los miomas del  $59,7\pm 7\%$ , lo que permite concluir que el dienogest puede ser usado para mujeres que deseen evitar una cirugía. Sin embargo, no hay evidencia suficiente que soporte el uso de progestágeno en pacientes con miomas uterinos. (21)

### **Agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas**

Constituyen el tratamiento médico más efectivo para los miomas uterinos, pero los beneficios de los agonistas GnRH se limitan por sus efectos secundarios,

entre ellos están sofocos, alteraciones del sueño, sequedad vaginal, cambios de humor, disminución de la libido, depresión y pérdida de masa ósea después de que se lo haya usado por un tiempo prolongado. Durante la cirugía logra disminuir la pérdida sanguínea pero la cantidad de ésta no tiene significancia clínica. También encontraron como desventaja la posibilidad de recurrencia de los miomas. (4,2)

Se han hecho estudios de varias terapias add-back para tratar de disminuir estos efectos adversos permitiendo así un uso más prolongado de los agonistas GnRH. (4)

El uso de estas terapias parece mejorar los efectos adversos de los agonistas GnRH sin impedir la reducción del volumen del mioma (tibolona; estrógenos). (4)

### **Antagonistas de la Hormona liberadora de Gonadotrofinas (GnRH).**

En un estudio prospectivo realizado por Flierman y cols (30), con un antagonista de la GnRH (acetato de ganirelix) demostró disminución del 42,7% en el tamaño de los miomas, y 46,6% en el tamaño uterino. (21)

### **Moduladores selectivos de los receptores de estrógenos**

Actualmente no existe suficiente evidencia para el uso de raloxifeno en mujeres pre menopáusicas en el tratamiento de los miomas y el tamoxifeno tiene efectos adversos inaceptables por lo cual no se recomienda como tratamiento en estas pacientes. (4)

### **Inhibidores de la aromatasa**

Son fármacos que actúan rápida y eficazmente contra los síntomas de los miomas y reducen su volumen. En un estudio aleatorizado controlado multicéntrico encontraron ventajas cuando se comparó un inhibidor de la aromatasa versus un análogo de la GnRH. Los hallazgos favorecen a los inhibidores de la aromatasa respecto a sus menores efectos secundarios y mayor

reducción del volumen uterino (4,21)

### **Fármacos androgénicos**

Danazol y gestrinona parecen ser efectivos en el tratamiento de algunos síntomas asociados a los miomas pero los efectos secundarios son su principal inconveniente, por lo que no está recomendado. (4)

### **Moduladores selectivos de receptores de progesterona (SPRMs)**

La progesterona es capaz de estimular el crecimiento de los miomas, por lo tanto, se planteó en utilizar los antiprogestágenos y moduladores selectivos del receptor de progesterona (SPRMs). Este tratamiento farmacológico forma parte de una nueva agrupación de ligandos del receptor de la progesterona con propiedades mixtas agonistas-antagonistas. Se han realizado pequeños estudios clínicos con SPRMs (acetato de ulipristal, telapristona, mifepristona, asoprisnil), dando resultados favorables. (25)

En la actualidad el Acetato de Ulipristal es uno de los tratamientos de alta efectividad para miomas uterinos, ocasionando una baja proliferación celular, así como inducción de vías de apoptosis. Produce reducción del tamaño del mioma y el volumen uterino y hay evidencia de estudios clínicos que su efecto persiste por meses finalizado el tratamiento. (4, 25). Demuestra una buena respuesta ante el sangrado en 7 días, no presenta los efectos adversos de los análogos por lo que mantiene los niveles de hormona folículo estimulante. El efecto que provoca es la dilatación glandular del endometrio quística que desaparece al finalizar el tratamiento. La nueva generación de de SPRMs demuestra ser un fármaco eficaz y seguro reduciendo el volumen uterino y el tamaño de los miomas y controlando el sangrado permitiendo la correcta recuperación de la anemia. (4, 25)

## 1.6 Tratamiento quirúrgico

**Histerectomía:** Es el tratamiento quirúrgico tradicional en pacientes que han completado su deseo genésico. Las vías de abordaje pueden ser abdominal (laparoscópica o laparotomía) y vaginal. La preservación del cérvix en la intervención acorta el tiempo de cirugía. No ocurre así en la histerectomía laparoscópica subtotal, en la que influye el tiempo de morcelación. Se puede concluir que la histerectomía subtotal es una alternativa a la total si la vía de abordaje es laparotomía (recomendación grado B), mientras que parece similar el número de complicaciones si la vía es laparoscópica. No existen diferencias entre la histerectomía total y el subtotal en términos de calidad de vida, calidad de relaciones sexuales y aparición de trastornos pélvicos, urinarios o gastrointestinales. Varios estudios han demostrado que, en pacientes que es posible realizar una histerectomía vaginal, la laparoscopia no aporta beneficios porque aumenta el tiempo quirúrgico y el costo de la intervención.

**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. Para el resultado de estos procedimientos influye la experiencia y habilidad del médico cirujano. Un parámetro importante es la optimización del estatus hematológico de la paciente, previo a la cirugía. Por eso, en mujeres con una anemia marcada, puede ser útil el tratamiento con análogos GnRH o gestágenos, aunque la literatura actual sugiere no usar de rutina análogos GnRH previos a la cirugía. Actualmente, según la evidencia científica, el acetato de

ulipristal sería el tratamiento de elección previa a la cirugía, dado que permite conseguir mejores valores hematológicos y no afecta al plano de clivaje en la miomectomía, además de no producir sofocos en la paciente. En miomas submucosos sintomáticos la resección histeroscópica es el tratamiento quirúrgico de primera línea en los miomas tipo 0 y I (grado de recomendación B) y en los de tipo I hasta 4 cm. No obstante, en manos expertas, es posible hasta 4-6 cm (grado de recomendación C), siempre que la distancia a la serosa sea mayor de 5 mm. Si la resección es incompleta, se recomienda completar en un segundo tiempo. (16,17,20)

**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. En caso de embarazo por el riesgo de ruptura uterina, se indica la cesárea. (8,5).

## **CAPITULO 2**

### **2.1 Acetato Leuprolide como tratamiento farmacológico.**

Es un análogo sintético de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH o LH-RH) de acción prolongada.

El uso de este fármaco se inició con análogos agonistas en 1983 por Filicori.<sup>17</sup> Su mecanismo de acción es la supresión prolongada de las gonadotropinas hipofisarias ocasionando una disminución de la secreción de esteroides gonadales (22)

Provoca una regulación baja de los receptores de GnRH a nivel de la hipófisis, causando una reducción profunda de hormona folículo estimulante (FSH), hormona luteinizante (LH), produciendo un incremento repentino inicial, causando hiperestrogenismo y posteriormente produce un estado de hipoestrogenismo. Dando resultado de amenorrea y declinación en el tamaño del mioma de 35 a 65%. (23)

Por estos efectos se favorece la disminución del volumen uterino y de los miomas a los tres meses de terapia. En primera instancia este manejo no se complementaba con miomectomía, aunque múltiples estudios con agonistas reportan disminución 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 recurrencia de los miomas hasta en 88% a tres meses de suspender el manejo. (10, 11, 14, 18).

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. Al complementar el tratamiento de los análogos agonistas de LH-RH con miomectomía, no se logra localizar los miomas menores de 1.5 cm, por lo que puede haber un nuevo crecimiento posquirúrgico.

Además por los cambios histopatológicos de necrosis, irregularidades en la delimitación del mioma y reducción en el número de vasos sanguíneos que se observan con este tratamiento, los miomas que desarrollan degeneración, requieren de enucleación fragmentaria durante el procedimiento quirúrgico. (9, 18).

El agonista de GnRH más empleado ha sido el acetato de leuprolide; aunque los estudios han sido con múltiples análogos como: Decapeptil, buserelin, goserelin, nafarelin y triptorelin. Y los resultados han sido similares cuando se han utilizado. (12,18,19)

## **2.2 Indicaciones**

Está indicado en mujeres con síntomas significantes causados por miomas uterinos en combinación con manejo médico y quirúrgico. También está indicado en mujeres con deseo de fertilidad. El manejo médico se realiza con agonistas de GnRH ante una cirugía previa (miomectomía).

## **2.3 Efectos secundarios**

Los efectos adversos están asociados con hipoestrogenismo, incluyen:

- **Pérdida ósea:** es la complicación más grave y con mayor frecuencia limita la terapia puede conducir a la osteoporosis después del uso a largo plazo (12 + meses).
- **Sofocos:** La sensación de calor comienza generalmente en el rostro o en el pecho y se despliega por todo el cuerpo. Algunas mujeres pueden sufrir desmayos si la sensación es muy fuerte.
- **Alteraciones del sueño:** Amplio grupo de padecimientos que afectan el desarrollo habitual del ciclo sueño-vigilia. Algunos trastornos pueden ser muy graves e interferir con el funcionamiento físico, mental y emocional del individuo.
- **Sequedad vaginal:** Es un problema en la salud íntima de la mujer que afecta sobre todo en las relaciones sexuales y en su estado de ánimo y relación de pareja.
- **Mialgia y artralgias:** Pueden ocurrir en cualquier parte del cuerpo, incluyendo piernas, cuello, espalda y hasta en las manos. Indican una lesión muscular o enfermedad subyacente.
- **Deterioro del estado de ánimo:** son un conjunto de trastornos definidos en el manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM IV TR) cuya principal característica subyacente sería una alteración del estado de ánimo del individuo.

## **2.4 Estudios clínicos**

Muzii y cols , en un estudio aleatorizado multicéntrico en miomas tipo 0 o 1 según la clasificación de la Sociedad Europea de Endoscopia, tamaño entre 10 y 35 mm, encontraron provecho para disminuir el tiempo del procedimiento quirúrgico (miomectomía por histeroscopia) y la absorción de fluidos. Sin embargo, Mavrelou y cols, en otro estudio aleatorizado con 47 pacientes, en el cual no demostraron beneficio en el uso de análogos GnRH previos a la cirugía, para la resección de miomas tipo I y II. (21)

### **Acetato de Ulipristal versus Acetato de Leuprolide para Fibroides Uterinos**

En el estudio diseñado por PregLem (2012) en Ginebra, se escogieron tres grupos de estudio con las mismas características clínicas, los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir 5 mg o 10 mg de acetato oral diario de Ulipristal más una inyección intramuscular de solución salina una vez al mes y en otro grupo un placebo oral diario más una inyección intramuscular de 3,75 mg de acetato de Leuprolide una vez al mes. Se valora el control de hemorragia uterina, secundariamente el sangrado, amenorrea, cambios del volumen fibroide y calidad de vida.

En los cuales resultó que la hemorragia fue controlada en mayor proporción en el grupo que recibió acetato de Ulipristal que en el grupo que recibió acetato de Leuprolide. A diferencia que el acetato de Leuprolide el cual se asoció con una reducción significativamente mayor del volumen uterino que el grupo Ulipristal.

Además, la amenorrea durante el tratamiento y la menstruación después del tratamiento se indujo más rápidamente en los pacientes que recibieron acetato de Ulipristal que en los que recibieron acetato de Leuprolide. Todos los grupos mostraron similares mejoras en el dolor, la calidad de vida y los niveles de hemoglobina inclusive después de finalizar el tratamiento.

Para los pacientes que no se sometieron a histerectomía o miomectomía, el acetato de Ulipristal mostró un efecto más sostenido en la reducción del volumen de mioma durante los siguientes 6 meses sin tratamiento que el acetato de Leuprolide.

El efecto secundario como sofocos moderados a severos fueron superior en los que recibieron acetato de Leuprolide que en los que recibieron acetato de Ulipristal. (24)

Análogos antagonistas de LH-RH con acción más potente que los agonistas de GnRH, éstos inhiben inmediatamente el eje hipotálamo-hipófisis-gónadas, evitan de esta manera la estimulación inicial de producción de gonadotrofinas y esteroides sexuales, y por tanto la exacerbación de los síntomas en enfermedades hormonodependientes, que anteriormente se observaban con el uso de los agonistas. En sus primeras fases los antagonistas requerían de altas dosis para suprimir gonadotrofinas y presentaron efectos secundarios por liberación de histamina; continuaron las investigaciones y se desarrolló el análogo antagonista de LH-RH, SB-75, Cetrorelix que provoca una inhibición rápida del eje hipotálamo-hipófisis-ovario, al reducir la síntesis de RNAm con regulación negativa de receptores hipofisarios a LH-RH después de 6 a 9 horas

de iniciada su administración. Cetrorelix está libre de efectos alérgicos y su acción es más potente que otros análogos antagonistas como Nal-Glu, detirelix, ganirelix o antide. (19,20).

Dos estudios se han publicado en correlación con la administración de Cetrorelix en miomatosis uterina. El primero en 1997 por González-Bárcena y colaboradores en donde 18 mujeres con edad promedio de 33.3 años, candidatas a realizarse histerectomía, se les administró Cetrorelix, 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 postCetrorelix, 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.

Los análogos agonistas de LH-RH se utilizan en estas pacientes sólo o en combinación con suplementación hormonal con estrógenos y progestágenos, que se indican 3 a 6 meses posteriores al análogo, por periodos de hasta 2 años. El reemplazo hormonal ayuda a mejorar los efectos secundarios 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. (19,20).

## **METODOLOGÍA**

### **Tipo de estudio**

Es un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, el cual se realizará en histerectomía en mujeres en edad reproductiva con diagnóstico de miomatosis uterina tratadas con Acetato de Leuprolide en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo en el periodo de Enero 2014 a Diciembre 2016.

### **Variables**

- ✓ Edad
- ✓ Sexo
- ✓ Paridad
- ✓ Tipo de mioma
- ✓ Tamaño de mioma
- ✓ Número de dosis
- ✓ Sangrado
- ✓ Efectos secundarios
- ✓ Histerectomía
- ✓ Tamaño Post Tratamiento

## Operacionalización de variables

*Tabla 2 - Operacionalización de variables*

<b>VARIABLE</b>	<b>INDICADOR</b>	<b>VALOR</b>	<b>TIPO DE ESCALA</b>
<b>EDAD</b>	años de vida	28 - 33 34 - 39 40 - 45 46 - 55	Cuantitativa
<b>PARIDAD</b>	gestas, partos, cesáreas, abortos	1,2 ,3, 4, 5	Cuantitativa
<b>TIPO DE MIOMA</b>	intramural, submucoso, subseroso	1,2,3	Cuantitativa
<b>TAMAÑO DEL MIOMA</b>	pequeño, mediano, grande	1,2,3	Cuantitativa
<b>NÚMERO DE DOSIS</b>	veces inyectadas o tratadas	1,2,3	Cuantitativa
<b>SANGRADO</b>	pre-tratamiento/post-tratamiento	1,2	Cualitativa
<b>EFFECTOS SECUNDARIOS</b>	sofocos, debilidad, dolor oseo, edema, sudoración, disminución de la libido, depresión	1,2,3,4,5,6,7,8	Cuantitativa
<b>HISTERECTOMÍA</b>	Historia clínica	Si No	Cualitativa
<b>TAMAÑO POST TRATAMIENTO</b>	Pequeño, grande y mediano	1,2,3	Cuantitativa

## **Población y muestra**

### **Universo**

El universo de estudio lo conforman todas las histerectomía en mujeres en edad reproductiva con diagnóstico de miomatosis uterina tratadas con Acetato de Leuprolide en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo en el periodo de Enero 2014 a Diciembre 2016.

### **Muestra**

Pacientes que completen criterios de inclusión y exclusión.

### **Criterios de Inclusión**

- Pacientes en edad comprendida entre 20 a 55 años.
- Pacientes con diagnóstico de miomatosis uterina.
- Pacientes que se encuentren en tratamiento con acetato de leuprolide.

### **Criterios de Exclusión**

- Historias clínicas de pacientes que no cuenten con los datos requeridos para completar el formulario de recolección de datos.
- Pacientes que se hayan realizado histerectomía por otra patología uterina.
- Pacientes que se encuentren con otro tratamiento farmacológico hormonal.

### **Instrumento de recolección de datos**

La fuente de recopilación de datos necesarios para el logro de los objetivos de la investigación serán las historias clínicas de pacientes con histerectomía en mujeres en edad reproductiva con diagnóstico de miomatosis uterina tratadas

con acetato de leuprolide en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo en el periodo de enero 2014 a diciembre 2016.

### **Análisis de los resultados.**

Se eligió la realización de un estudio de tipo observacional de nivel investigativo, descriptivo, de diseño longitudinal retrospectivo, ya que la investigación se hace a partir de la observación de datos disponibles en una base de datos con el propósito de establecer prevalencia.

Se procedió a revisar la lista de los pacientes con histerectomía en mujeres en edad reproductiva con diagnóstico de miomatosis uterina tratadas con acetato de leuprolide y sus historias clínicas. Con esta información se solicitaron los expedientes clínicos electrónicos. A continuación se llenó el formulario de recolección de información diseñado para el efecto. Estos datos fueron incorporados a una base de datos electrónica para su procesamiento.

Para determinar la efectividad del acetato leuprolide en mujeres en edad reproductiva con diagnóstico de miomatosis uterina y que posteriormente fueron histerectomizadas en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo en el periodo de enero 2014 a diciembre 2016, se levantó información en sitio mediante las historias clínicas recolectadas.

Las características de la población y los hallazgos del estudio se presentarán empleando frecuencias simples. La base de datos se diseñará en una hoja electrónica de Excel 2013 de Microsoft Office. El procesamiento se efectuará empleando la aplicación de análisis avanzado de Excel, tablas descriptivas, tablas cruzadas, regresión logística y chi cuadrado.

La muestra causal fue de 76 pacientes con histerectomía en mujeres en edad reproductiva con diagnóstico de miomatosis uterina tratadas con acetato de leuprolide lo cual se obtuvo las siguientes estadísticas descriptivas:

**Tabla 3. Tabla de variables descriptivas.**

<b>Variable</b>	<b>Rango / Tipo de mioma</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Edad</b>	28 - 33	11	14%
	34 – 39	23	30%
	40 - 45	29	38%
	46 - 48	13	17%
<b>Gestas</b>	0 Veces	9	12%
	1 vez	12	16%
	2 Veces	17	22%
	3 Veces	21	28%
	4 Veces	8	11%
	5 Veces	5	7%
	6 Veces	3	4%
	7 Veces	1	1%
<b>Partos</b>	0 Veces	38	50%
	1 vez	19	25%
	2 Veces	10	13%
	3 Veces	3	4%
	4 Veces	3	4%
	5 Veces	3	4%
<b>Cesáreas</b>	0 Veces	35	46%
	1 vez	15	20%
	2 Veces	15	20%
	3 Veces	10	13%
	4 Veces	1	1%
<b>Abortos</b>	0 Veces	51	67%
	1 vez	18	24%
	2 veces	6	8%
	4 Veces	1	1%
<b>Mioma</b>	CALCIFICADO	1	1%
	CERVICAL	1	1%
	INTRAMURAL	29	38%
	INTRAMURAL SUBSEROZO	6	8%

	SUBMUCOSO	25	33%
	SUBMUCOSO- INTRAMURAL	2	3%
	SUBSeroso	12	16%

**Tabla 4. Tablas cruzada de tipo de mioma con su tamaño y dosis de tratamiento.**

<b>Variabl e</b>	<b>Tipo de Mioma</b>	<b>Tamaño 1 / Dosis 1</b>	<b>Tamaño 2 / Dosis 2</b>	<b>Tamaño 3 / Dosis 3</b>	<b>Frecuenci a</b>	<b>Porcentaj e</b>
<b>Tamañ o</b>	CALCIFICADO	0	0	1	1	1%
	CERVICAL	0	0	1	1	1%
	INTRAMURAL	5	13	11	29	38%
	INTRAMURAL SUBSeroso	2	4	0	6	8%
	SUBMUCOSO	5	15	5	25	33%
	SUBMUCOSO - INTRAMURAL	0	2	0	2	3%
	SUBSeroso	3	8	1	12	16%
<b>Dosis</b>	CALCIFICADO	0	1	0	1	1%
	CERVICAL	1	0	0	1	1%
	INTRAMURAL	13	12	4	29	38%
	INTRAMURAL SUBSeroso	6	0	0	6	8%
	SUBMUCOSO	19	6	0	25	33%
	SUBMUCOSO - INTRAMURAL	1	1	0	2	3%
	SUBSeroso	9	3	0	12	16%

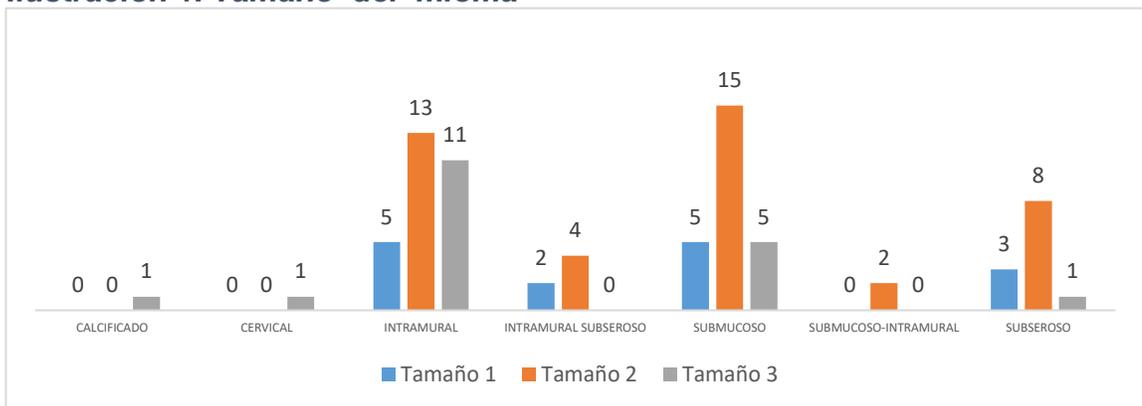
**Tabla 5. Histerectomía**

Histerectomía			
Dosis acetato	no	si	total
<b>1</b>	21	28	49
	84	54.9	64.47
<b>2</b>	4	19	23
	16	37.25	30.26
<b>3</b>	0	4	4
	0	7.84	5.26
<b>Total</b>	<b>25</b>	<b>51</b>	<b>76</b>
	100	100	100

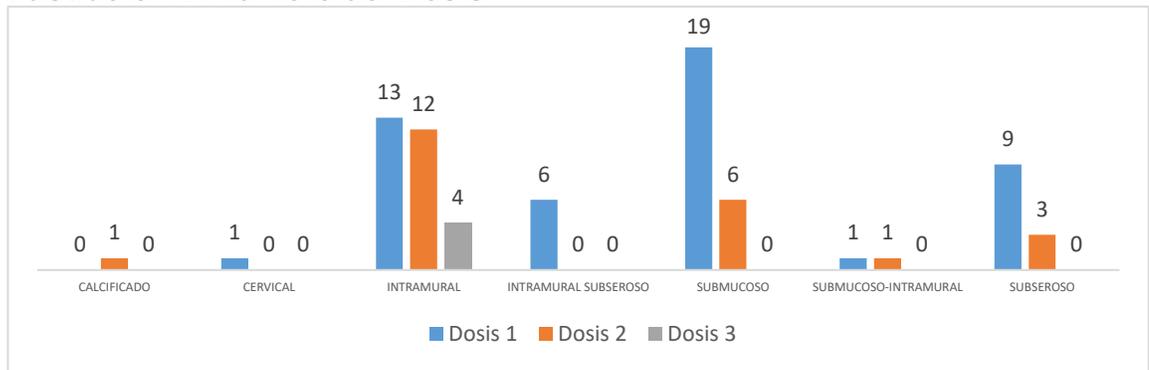
  

<b>Pearson</b>	<b>Chi2(2) =</b>	<b>66.683</b>	<b>Pr</b>	<b>0.036</b>
	<b>Fisher's</b>	<b>Exact =</b>		<b>0.037</b>

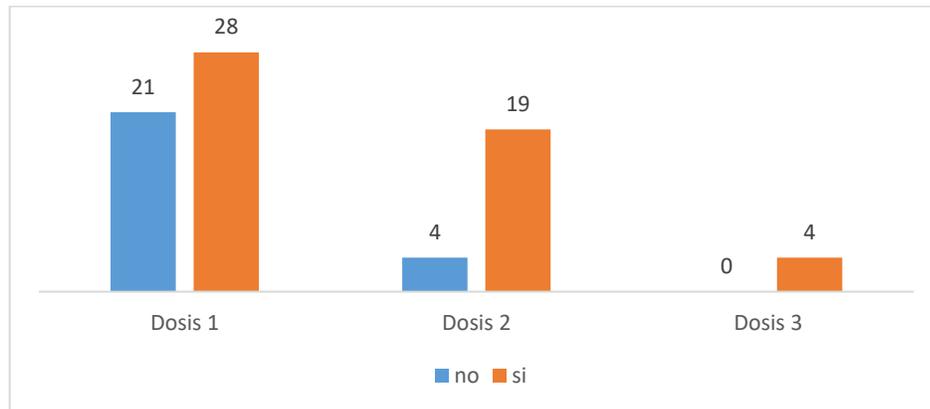
**Ilustración 1. Tamaño del mioma**



**Ilustración 2. Número de Dosis**



**Ilustración 3. Histerectomía**



El porcentaje de edad más significativo está en el rango de entre los 40 a 45 años de edad con un 38% que representa a 29 pacientes del total de la muestra, seguido por el rango de edad de 34 a 39 años de edad que dan como resultado al 30% representados con 23 pacientes del total de la muestra.

En el segmento de paridad, en la característica gesta se puede apreciar que los pacientes más frecuentes han sido mujeres que han tenido

3 gestaciones lo cual es representada con el 28% del total de la muestra lo cual son 21 pacientes de los 76 entrevistados.

En el segmento de paridad, en la característica Partos se puede apreciar que los pacientes más frecuentes han sido mujeres que han tenido 0 partos lo cual es representada con el 50% del total de la muestra lo cual son 38 pacientes de los 76 entrevistados.

En el segmento de paridad, en la característica cesárea se puede apreciar que los pacientes más frecuentes han sido mujeres que han tenido 0 cesáreas lo cual es representada con el 46% del total de la muestra lo cual son 35 pacientes de los 76 entrevistados.

En el segmento de paridad, en la característica aborto se puede apreciar que los pacientes más frecuentes han sido mujeres que han tenido 0 abortos lo cual es representada con el 67% del total de la muestra lo cual son 51 pacientes de los 76 entrevistados.

El tipo de mioma más frecuente es el mioma intramural con un porcentaje del 38% representado por 29 pacientes, seguido muy de cerca se encuentra el mioma submucoso con un 33% de significancia lo cual es representado por 25 pacientes del total de la muestra.

Las frecuencias más significativas están en el mioma intramural con un 38% de significancia lo cual es representado por 29 pacientes distribuidos en 5 pacientes con mioma intramural tamaño 1, 13 pacientes con mioma intramural tamaño 2 y 11 pacientes con mioma intramural tamaño 3. Muy de

cerca lo sigue el mioma Submucoso con un 33% del total de la muestra lo cual es representado por 25 pacientes distribuidos en 5 pacientes con mioma Submucoso tamaño 1, 15 pacientes con mioma Submucoso tamaño 2 y 5 pacientes con mioma Submucoso tamaño 3.

Las frecuencias más significativas en aplicación de número de dosis están en el mioma intramural con un 38% de significancia lo cual es representado por 29 pacientes distribuidos en 13 pacientes con mioma intramural dosis 1, 12 pacientes con mioma intramural dosis 2 y 4 pacientes con mioma intramural dosis 3. Muy de cerca lo sigue el mioma Submucoso con un 33% del total de la muestra lo cual es representado por 25 pacientes distribuidos en 19 pacientes con mioma Submucoso dosis 1 y 6 pacientes con mioma Submucoso dosis 2.

Los cuadros revelan que 31 de los 76 pacientes no sufren efectos secundarios después de la aplicación de las dosis de tratamiento. Los efectos secundarios más frecuentes son la depresión , dolor óseo y sofocos.

Los cuadros revelan que 48 de los 76 pacientes no sufren efectos secundarios de segundo orden después de la aplicación de las dosis de tratamiento. Los efectos secundarios más frecuentes se mantienen con la depresión , dolor óseo y sofoco.

Se reveló 49 pacientes del total de la muestra fueron administrados con una sola dosis de tratamiento, de estos 49 pacientes 28 eran histerectomizadas, en la segunda dosis fueron 19 histerectomizadas y en la

tercera dosis 4. En total 51 pacientes de 76 eran histerectomizadas representando el 67% del total de la muestra.

Según el cuadro de regresión logística las variables poseen valores que sobre pasan el límite de significancia del 0,05 necesario para aceptar H0 se concluye que hay evidencia estadística contundente para no rechazar la hipótesis nula la cual es que el acetato de leuprolide no es eficaz como tratamiento farmacológico de la miomatosis uterina aumentando la frecuencia de histerectomía.

## DISCUSIÓN

De los resultados obtenidos en nuestra investigación, con pacientes del Hospital Teodoro Maldonado Carbo de Guayaquil, la edad más frecuente de las patologías de miomas está entre los 40 a 45 años de edad con gestas de hasta 3 veces en la mayoría de los casos. El mioma más frecuente es el mioma intramural y el mioma submucoso los cuales se presentan con más repetición en tamaño mediano y por lo general se necesita una dosis de tratamiento para que este sea controlado.

Los miomas que distorsionan la cavidad uterina (submucosos o intramurales con un componente intracavitario) suponen una dificultad para la concepción y un incremento de la tasa de abortos.

PregLem (2012), realizaron un estudio donde se escogieron tres grupos de estudio con las mismas características clínicas, fueron asignados para recibir un placebo oral diario más una inyección intramuscular de 3,75 mg de acetato de Leuprolide una vez al mes, el efecto secundario más significativo fueron sofocos moderados a severos. En nuestro estudio 31 de los 76 pacientes no sufren efectos secundarios después de la aplicación de las dosis de tratamiento. Los efectos secundarios más frecuentes son la depresión, dolor óseo y sofocos.

Mavrelos y cols (2016), realizaron un estudio con 47 pacientes, en el cual no demostraron beneficio en el uso de análogos GnRH previos a la cirugía, para la resección de miomas tipo I y II. En nuestro estudio 76 pacientes fueron tratadas

con acetato de leuprolide, de las cuales 51 mujeres fueron histerectomizadas después de haber recibido el tratamiento es decir no se encontró mayor beneficio de este tratamiento por lo que no previno el riesgo de histerectomía.

## CONCLUSIÓN Y RECOMENDACIONES

### Se concluye lo siguiente:

- Los pacientes más afectados por los miomas son las mujeres entre edades de los 34 a 45 años lo cual suman un 68% del total del estudio.
- El tipo de mioma más frecuente es el mioma intramural y el mioma submucoso, ambos representan el 71% de significancia de pacientes del total de la muestra.
- Los efectos secundarios más comunes son depresión, dolor óseo y sofoco. Cabe recalcar que la mayor frecuencia es que no hubieron efectos secundarios.
- En total 49 pacientes del total de la muestra fueron administrados con una sola dosis de tratamiento, de estos 49 pacientes 28 eran histerectomizadas, en la segunda dosis fueron 19 histerectomizadas y en la tercera dosis 4. En total 51 pacientes de 76 fueron histerectomizadas representando el 67% del total de la muestra.
- No se rechaza la hipótesis nula la cual es que el acetato de leuprolide no es eficaz como tratamiento farmacológico de la miomatosis uterina causando un aumentando la frecuencia de histerectomía.

**Se recomienda:**

Una vez concluía la tesis, se propone:

- Realizar seguimiento a mujeres tratadas con Acetato de Leuprolide y determinar si mejora el pronóstico.
- Realizar exámenes ecográficos de control posterior a tratamiento para verificar la eficacia del mismo.
- Proporcionar otra alternativa farmacológica como los moduladores de los receptores selectivos de progesterona (SPRMs) (Acetato de Ulipristal).
- En caso de una resolución quirúrgica en mujeres con paridad satisfecha el método quirúrgico recomendable es la histerectomía.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Mollica G, Pittinil. Mimganti E. et al: Elective uterine myomectomy in pregnant women Clin Exp Obstet Gynaecol 2011
2. Vergani P, Ghidirri A, Strobelt N. et al: Do uterine leyomiomas influence pregnancy outcome Am J Perinatal 2014.
3. Chaprorr C. Dubuisson JB: Hysterectomie totale pour pathologies benegnes: Techniques coeliochirurgicales et indications. Encycl Medcniir (Paris-France), Techniques chirurgicales-UrologieGynecologie 2015
4. Progresos de obstetricia y ginecología, Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia 2013
5. Rein MS, Novak RA: Biology of uterine myomas and miometrium in vitro. Seminars in Reproduction Endocrinology 2012.
6. Murphy. AA, Kettel LM, Morales AJ, Roberts VJ, Yen SC: Regression of uterine miomyomate in response to the antiprogestosterone RU 486, J. Clin Endoclinal Metab 2013.
7. Phillip RN, Rauk MD. and Colby. Mitogenic affects of basic fibroblast grown factor and estradiol on cultured human miometrial and leiomyoma cells. Am J Obstec Gynaecol 2016.
8. Sosati P: Variazioni volunetriche dei miomi uterini ingravidanza Radiol Med 2015.
9. Phelan JP: Myomas and pregnancy Obstec Gynaecol Clin Nort Am 2015.
10. Rasmussen KL, Knudsen UJ, Uterusfibro mers bet dning for graviditets or lobet. Ugekr. Laeger 2014.

11. Fady I, Sharara, Linette K, Nieman: Grown hormone receptor messenger ribonucleic acid expression in leiomyoma and surrounding myometrium. 2015
12. Leugur M, Lexie MO: "The myomatous erithacytosis syndrome". A review Obstet Gynecol 2015.
13. Larasick S, Levtoaff AS: Imaging of uterine leiomyomas. Am J Obstec Gynaecol 2012.
14. Loffer FD: Removal of large syntomatic intrauterine growth by hysteroscopic resectoscope. ObstecGynaecol 2010.
15. The Practice Committee of American Society Reproductive Medicine in collaboration with the Society of Reproductive Surgeons. Myomas and reproductive function. Fertil Steril. 2013.
16. Derman SG, Rehnstrom J, Neuwirth RS: The longterm effectiveness of hysteroscopic treatment of menorrhagia and leiomyoma. Obstec Gynaecol 2011.
17. Exacutos C. and Rosati:. Utra sound dignosis of uterine myomas and complications in pregnancy. Obstet Gynaecol 2013.
18. Cienelly E, Romano F, Anastasio PS y cols: Transabdominal sondy ecography transvaginal sonography and hystenoscropy in the evaluation of submucosis myomas. Obstet Gynaecol 2015
19. Van Elideren MA, Chistiaen, Scholten N, Sixma JJ: Menorrhagia. Current Concepts Drugs 2012

20. Reinsch RC, Murphy AA, Morales AJ, Yen SSC: The effects of RU 486 and Leuprolide acetate on uterine artery blood flow in the fibroid uterus. A prospective randomized study Am. J Obstet Gynaecol 2014.
21. Janer Sepúlveda A.1 Miguel Ángel Alarcón N: Manejo médico de la miomatosis uterina. Revisión de la literatura 2016.
22. LUPRON, Leuprolide acetate para liberación de suspensión retardada, Versión maestra en español, Takeda Farmaceutica, 2013.
23. Miomatosis uterina, María Eréndira Ortiz Ruiz,\* Ángel Matute Labrador,\* Nayeli Martínez-Consuegra, 2009.
24. Ulipristal Acetate versus Leuprolide Acetate for Uterine Fibroids, Jacques Donnez, M.D., Ph.D., Janusz Tomaszewski, M.D., Ph.D. Francisco Vázquez, M.D. The new england journal of medicine, 2017
25. Díaz Yamal I, Palacios S, Celis A, Campos J, Pommer R, Epifanio R. Manejo médico de miomatosis uterina. Lecture presented at; 2015; Federación latinoamericana de sociedades de Obstetricia y Ginecología.

## ANEXOS

### Variables de paridad.

variables	edad	gesta	partos	cesáreas	abortos	# de dosis
<b>N</b>	76	76	76	76	76	76
<b>p50</b>	40	2.5	0.5	1	0	1
<b>iqr</b>	7	2	1.5	2	1	1

### Frecuencia de síntomas causados por los miomas

Síntoma	freq	%	acumulado
<b>DISMINUCION DE LA LIBIDO</b>	3.95	3.95	
<b>DEBILIDAD</b>	4	5.26	9.21
<b>DEPRESION</b>	7	9.21	18.42
<b>DEPRESION</b>	3	3.95	22.37
<b>DISMINUCION DE LA LIBIDO</b>	4	5.26	27.63
<b>DOLOR OSEA</b>	3	3.95	31.58
<b>DOLOR OSEO</b>	5	6.58	38.16
<b>EDEMA</b>	1	1.32	39.47
<b>EDEMA</b>	2	2.63	42.11
<b>EDEMA DE TOBILLOS</b>	1	1.32	43.42
<b>IRRITABILIDAD</b>	3	3.95	47.37
<b>NINGUNO</b>	31	40.79	88.16
<b>SOFOCO</b>	5	6.58	94.74
<b>SOFOCOS</b>	2	2.63	97.37
<b>SUDORACION</b>	2	2.63	100

### Casos de mujeres nuligestas con histerectomía posterior al tratamiento con Acetato de Leuprolide con diagnóstico de miomatosis uterina.

nuligesta	freq	%	acumulado
0	43	84.31	84.31
1	8	15.69	100
Total	51	100	

## Regresión logística

	Odds	Std.	Err.	Sig	Conf.	Interval]
tipo mioma	0.6712437	0.1505085	-1.78	0.075	0.4325347	1.041692
tamaño	<b>6.13793</b>	3.174797	3.51	<b>0,000</b>	2.227124	16.91606
gestas	4.712072	7.105513	1.03	0.304	0.2452747	90.52553
partos	0.3620774	0.5287537	-0.7	0.487	0.0206901	6.336354
cesáreas	0.4512496	0.6511859	-0.55	0.581	0.026673	7.634182
abortos	0.170063	0.2696556	-1.12	0.264	0.007602	3.804464



## DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, **ANA YOLANDA YDROVO NARANJO**, con C.C: # 0924451685 autor/a del trabajo de titulación: **HISTERECTOMÍA EN MUJERES EN EDAD REPRODUCTIVA CON DIAGNÓSTICO DE MIOMATOSIS UTERINA TRATADAS CON ACETATO DE LEUPROLIDE EN EL HOSPITAL TEODORO MALDONADO CARBO EN EL PERIODO DE ENERO 2014 A DICIEMBRE 2016** previo a la obtención del título de **MÉDICO** en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de titulación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo de titulación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes.

Guayaquil, **11 de septiembre de 2017**

f. \_\_\_\_\_

Nombre: **ANA YOLANDA YDROVO NARANJO**

C.C: 0924451685



## DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, **JOSELYNE RAQUEL CARVAJAL PLÚAS**, con C.C: # 0930496047 autor/a del trabajo de titulación: **HISTERECTOMÍA EN MUJERES EN EDAD REPRODUCTIVA CON DIAGNÓSTICO DE MIOMATOSIS UTERINA TRATADAS CON ACETATO DE LEUPROLIDE EN EL HOSPITAL TEODORO MALDONADO CARBO EN EL PERIODO DE ENERO 2014 A DICIEMBRE 2016** previo a la obtención del título de **MÉDICO** en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil..

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de titulación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo de titulación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes.

Guayaquil, **11 de septiembre de 2017**

f. \_\_\_\_\_

Nombre: **JOSELYNE RAQUEL CARVAJAL PLÚAS**

C.C: 0930496047



## REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA

### FICHA DE REGISTRO DE TESIS/TRABAJO DE TITULACIÓN

TEMA Y SUBTEMA:	Histerectomía en mujeres en edad reproductiva con diagnóstico de miomatosis uterina tratadas con Acetato de Leuprolide en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo en el periodo de enero 2014 a diciembre 2016		
AUTOR(ES)	Ana Yolanda Ydrovo Naranjo, Joselyne Raquel Carvajal Plúas		
REVISOR(ES)/TUTOR(ES)	Diego Vásquez Cedeño		
INSTITUCIÓN:	Universidad Católica de Santiago de Guayaquil		
FACULTAD:	Facultad de Ciencias Médicas		
CARRERA:	Medicina		
TÍTULO OBTENIDO:	Médico		
FECHA DE PUBLICACIÓN:	11 de septiembre de 2017	No. DE PÁGINAS:	70
ÁREAS TEMÁTICAS:	Ginecología, Obstetricia, Administración de la salud		
PALABRAS CLAVES/ KEYWORDS:	Mioma, histerectomía, Acetato de Leuprolide, edad reproductiva, paridad, efectos secundarios		
RESUMEN/ABSTRACT (150-250 palabras)	<p><i>La miomatosis uterina es la causa más frecuente de tumores sólidos en la pelvis de la mujer, y ocurre en 20 a 40% de mujeres en edad reproductiva. <b>Objetivo:</b> Identificar la prevalencia de las Mujeres en edad reproductiva con diagnóstico de mioma uterino tratadas con Acetato de Leuprolide y que posteriormente fueron histerectomizadas en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo en el periodo de enero 2014 a diciembre 2016. <b>Material y método:</b> Para determinar la efectividad del acetato leuprolide en mujeres en edad reproductiva con diagnóstico de mioma uterino y que posteriormente fueron histerectomizadas en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo en el periodo de enero 2014 a diciembre 2016, se levantó información en sitio mediante las historias clínicas recolectadas. Las características de la población y los hallazgos del estudio se presentarán empleando frecuencias simples. El procesamiento se efectuará empleando la aplicación de análisis avanzado de Excel. La muestra causal fue de 76 pacientes mujeres en edad reproductiva con diagnóstico de mioma uterino tratadas con acetato leuprolide. <b>Resultados:</b> Según los resultados obtenidos y en contraste con la literatura empleada en la investigación en curso se objeta que la edad más frecuente de las patologías de miomas está entre los 40 a 45 años de edad con gestas de hasta 3 veces en la mayoría de los casos. El mioma más frecuente es el intramural y el submucoso los cuales se presentan con más repetición en tamaño tipo 2 y por lo general se necesita una dosis de tratamiento para que este sea controlado. Los miomas que distorsionan la cavidad uterina (submucosos o intramurales con un componente intracavitario) suponen una dificultad para la concepción y un incremento de la tasa de abortos.</i></p>		
ADJUNTO PDF:	<input checked="" type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	
CONTACTO CON AUTOR/ES:	<b>Teléfono:</b> +593994716394 +593983417244	<b>E-mail:</b> <a href="mailto:suka12_09@hotmail.com">suka12_09@hotmail.com</a> <a href="mailto:ana_ydrovo@hotmail.com">ana_ydrovo@hotmail.com</a>	
CONTACTO CON LA INSTITUCIÓN (COORDINADOR DEL PROCESO UTE)::	<b>Nombre: Diego Vásquez Cedeño</b>		
	<b>Teléfono: +593982742221</b>		
	<b>E-mail: <a href="mailto:diesgoavasquez@gmail.com">diesgoavasquez@gmail.com</a></b>		
<b>SECCIÓN PARA USO DE BIBLIOTECA</b>			
Nº. DE REGISTRO (en base a datos):			
Nº. DE CLASIFICACIÓN:			
DIRECCIÓN URL (tesis en la web):			