

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR
FACULTAD DE MEDICINA

POSTGRADO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

TITULO:

**REVISIÓN SISTEMÁTICA DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO CON
ANÁLOGOS DE LA HORMONA LIBERADORA DE GONADOTROPINA
GNRH EN MUJERES CON DIAGNÓSTICO DE FIBROMIOMATOSIS
UTERINA PREVIO A LA INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA.**

AUTOR (ES)

DRA. ALEXANDRA DEL CARMEN PIÑA JAMI. MD [1]

DR. JUAN CARLOS GUERRERO JUMBO. MD [2]

DIRECTOR DE REVÍSIÓN SISTEMÁTICA

DR. EDISON CHAVES

MÉDICO GINECO –OBSTETRA

COORDINADOR DEL POSTGRADO DE GINECOLOGIA

FACULTAD DE MEDICINA DE LA PUCE

COORDINADORA DE INVESTIGACIÓN

MAGISTER PATRICIA ORTIZ

DOCENTE DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA PUCE

QUITO – ECUADOR

INDICE

	Pág.
Resumen	6
I. Introducción	8
II. Objetivos	16
III. Métodos	16
a. Diseño	16
b. Criterio de Selección de los Estudios	16
i. Tipo de estudios	16
ii. Tipo de participantes	16
iii. Tipo de intervención	16
iv. Medidas de resultado	17
c. Estrategia de Búsqueda	18
d. Métodos de Revisión	20
i. Evaluación de la calidad de los estudios	20
IV. Descripción de los estudios	21
V. Valoración del Riesgo de Sesgo	29
VI. Resultados	31
VII. Resultados de Eficacia y Seguridad.....	31
VIII. Discusión	48
IX. Conclusiones	50
a. Implicaciones para la Investigación	50
Referencias	51
Referencias estudios incluidos	55
Anexos	58

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características de los estudios27
Tabla 2. Valoración del riesgo de sesgo30
Tabla 3. Principales resultados de los ensayos clínicos35

1. Resumen

Antecedentes

Los fibromas uterinos, tumores del músculo liso uterino, se encuentran en al menos el 25% al 35% de las mujeres mayores de 35 años. Aunque algunos de estos tumores son asintomáticos, hasta el 50% causan síntomas lo suficientemente graves como para requerir tratamiento, y la cirugía es el tratamiento estándar. El estrógeno estimula el crecimiento de fibromas, y se han investigado a los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRHa) que inducen un estado de hipoestrogenismo como tratamiento potencial. El tratamiento con los GnRHa hace que los fibromas se reduzcan, pero no puede utilizarse a largo plazo debido a los síntomas inaceptables y la pérdida ósea. Por consiguiente, los GnRHa pueden utilizarse en el período preoperatorio tanto para reducir el fibroma y el volumen uterino como para controlar la hemorragia.

Objetivo

El objetivo de esta revisión es evaluar la eficacia del tratamiento con análogos de la hormona liberadora de gonadotropina GnRH (Buserelina, Goserelina, Acetato de leuprorelina, Nafarelina, Triptorelina) durante al menos tres meses, en mujeres entre 20 y 60 años con diagnóstico de Fibromiomatosis Uterina previo a la intervención quirúrgica, en relación a ningún tratamiento; en relación a reducción del volumen uterino, reducción del volumen del fibroma, cambio en los índices hematológicos (hemoglobina, hematocrito) y disminución del tiempo quirúrgico.

Estrategia de búsqueda

Se realizaron búsquedas electrónicas de ensayos controlados aleatorios pertinentes en el Registro Especializado de Ensayos del Grupo Cochrane de Trastornos Menstruales y Subfertilidad (Cochrane Menstrual Disorders and Subfertility Group Register of Trials), MEDLINE, el National Research Register, la National Library of Medicine's Clinical Trials Register y Current Contents.

También se identificó los ensayos publicados de las listas de referencias de los artículos de revisión.

Criterios de selección

Los criterios de inclusión fueron ensayos clínicos aleatorios del tratamiento con análogos de GnRH versus ningún tratamiento previo a la cirugía, como la miomectomía o la histerectomía, para los fibromas uterinos.

Recopilación y análisis de datos

Se identificaron 18 ECA que cumplieron con los criterios de inclusión para esta revisión. Dos revisores AP y CG extrajeron los datos de forma independiente, la diferencia de medias ponderada para los resultados continuos se calcularon a partir de los datos de 18 ensayos en los que el tratamiento con análogos de GnRH fue comparado con ningún pretratamiento.

Se excluyeron 13 ensayos porque eran comparaciones con placebo, otros tratamientos y también debido a que los datos no estaban en un formato apropiado para la extracción (los resultados se mostraban en gráficas y no en cifras).

Los resultados preoperatorios se combinaron tanto para la miomectomía como para la histerectomía, pero los resultados intraoperatorios y postoperatorios se informaron por separado para ambos tipos de cirugía.

Resultados principales

La hemoglobina (Hb) pre y postoperatorios mejoraron significativamente debido al tratamiento con análogos de GnRH antes de la cirugía, y el volumen uterino, el tamaño gestacional uterino y el volumen del fibroma se redujeron.

Se redujeron los síntomas pélvicos, pero algunos eventos adversos se manifestaron durante el tratamiento con análogos de GnRH como cefalea o los relacionados con hipoestrogenismo, como la vaginitis y los sofocos; no hubo diferencia significativa en el tiempo de operación y una mayor proporción de las pacientes para la histerectomía pudo tener un procedimiento quirúrgico vaginal en lugar de un procedimiento abdominal. La duración de la estancia hospitalaria no se modificó. La pérdida sanguínea y la tasa de incisiones verticales se redujeron tanto para la miomectomía como la histerectomía.

1. Introducción

Los fibromas uterinos o tumores del músculo liso uterino, se encuentran en al menos el 50% de las mujeres en la quinta década de la vida.¹ Una serie de casos recientes ha mostrado su presencia en el 50% de las autopsias en las mujeres, lo que sugiere que la frecuencia de estos tumores puede ser aún mayor². Se calcula que del 20% al 50% de estos tumores causan síntomas, principalmente menorragia, infertilidad, pérdida recurrente de embarazos y presión pélvica, lo suficientemente severos como para requerir tratamiento. El tratamiento estándar para los fibromas uterinos sintomáticos siempre ha sido quirúrgico, la histerectomía o, en las mujeres que desean preservar su fertilidad, el procedimiento más conservador la miomectomía. Los fibromas representan una de las indicaciones más frecuentes para una cirugía mayor en las mujeres premenopáusicas³ y como tal, constituyen un coste importante para la salud pública. Así en el ECUADOR dentro de las diez principales causas de morbilidad femenina de acuerdo a la Lista Internacional Detallada CIE – 10 en el año 2007; tenemos a la “Leiomiomatosis uterina” código D25 ocupando el noveno lugar, con una tasa de 12.2 por cada 10.000 mujeres que corresponde al 1.3% de un número de egresos de 8.265 para ésta patología.⁴

Estos tumores benignos pueden desarrollarse dentro de la capa miometrial (intramural) del útero, en el interior del miometrio (submucoso) y fuera del miometrio (subseroso). En ocasiones los fibromas pueden recibir un suministro de sangre independiente del miometrio, en cuyo caso se conocen como fibromas parasitarios. Los fibromas pueden desarrollarse en ubicaciones inusuales como el cuello uterino o dentro de las capas del ligamento ancho⁵. Con frecuencia el suministro de sangre es insuficiente y degeneran, especialmente en el tipo hialino. La degeneración hialina es un proceso mediante el cual el tejido conectivo, como el de los fibromas, experimenta un cambio a un tipo de material vítreo como respuesta a la falta de suministro de sangre. Los fibromas son particularmente susceptibles a la degeneración porque su crecimiento rápido necesita mayor suministro de sangre y éste no está disponible con facilidad. Los fibromas también pueden experimentar una degeneración grasa (depósito de grasa), licuefacción (el tejido se convierte en líquido) y también calcificación (depósito de calcio).

Son los tumores uterinos benignos más frecuentes con una incidencia de 5,4% a 77% en mujeres en edad reproductiva, según el método de diagnóstico⁶. Su incidencia aumenta hacia el final de la vida reproductiva de las mujeres. En nuestro país, se encuentra

distribuido según grupos de edad en un número de 3.580 para el grupo entre 35 – 44 años; seguido del grupo de 45 – 54 años con un número de 3.278 pacientes; y entre los 25 – 34 años corresponde a un total de 830 pacientes⁴. Son particularmente frecuentes en las poblaciones negras, con un aumento de nueve veces comparado con las poblaciones caucásicas. Se han identificado algunas tendencias familiares⁷.

Con respecto a la etiología, se cree que los fibromas se derivan de una célula única con una mutación genética en el control del crecimiento. Se han observado muchos reajustes cromosómicos en las células del fibroma y se ha formulado la hipótesis de que estas anomalías contribuyen a la alteración del crecimiento celular normal.

Acerca del mecanismo de cómo los fibromas tienen un efecto perjudicial sobre la fertilidad se han indicado diversas hipótesis. Éstos incluyen bloqueo del orificio tubárico, inflamación crónica del endometrio, vascularización anormal, mayor contractilidad uterina y patrones endocrinos locales anormales. Las pruebas sobre el efecto de los fibromas sobre la fertilidad en los tratamientos de fertilización in vitro son contradictorias⁸. Los fibromas, además de presentarse asociados con infertilidad, rara vez se presentan como dolor abdominal agudo al experimentar una degeneración roja o la torsión. Aproximadamente el 0,1% de los fibromas pueden experimentar cambios a un tumor maligno del músculo liso poco frecuente pero grave, conocido como sarcoma. El cambio sarcomatoso se produce cuando el tejido del fibroma benigno experimenta un cambio o mutación genética a un cáncer conocido como sarcoma. Debido a que este cambio maligno es poco frecuente y los fibromas son tan comunes, su extracción se reserva para los casos sintomáticos o con un aumento excesivo de tamaño.

Con respecto a la patogenia, se ha reconocido que el crecimiento y el mantenimiento de los fibromas son estimulados por el estrógeno y son afectados por los cambios cíclicos hormonales⁹. Se han identificado receptores de progesterona y estradiol en el tejido miomatoso¹⁰ y los fibromas pueden responder a la manipulación hormonal terapéutica. Por lo tanto, si se pudiera inducir un estado de secreción reducida de estrógeno, esto podría resultar en la reducción del crecimiento de fibromas e incluso su regresión.

Por lo tanto, son tumores dependientes del estrógeno y pueden crecer bajo la influencia de esta hormona hasta un tamaño muy notable. Lo anterior se apoya en el hecho de que los fibromas se reducen después de la menopausia y también después del tratamiento de disminución del número de receptores con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina. Aunque la hormona liberadora de gonadotropina aumenta la hormona

estimulante del folículo y el estrógeno y, por lo tanto, estimula el crecimiento del fibroma, demasiada hormona liberadora de gonadotropina tiene el efecto opuesto por medio de un mecanismo conocido como disminución del número de receptores. También hay pruebas de que la progesterona desempeña un papel fundamental en el crecimiento de los fibromas. Aunque los fibromas tienen receptores para el estrógeno y la progesterona, se cree que la acción de las hormonas está mediada por los factores de crecimiento locales, como el factor de crecimiento epitelial y el factor de crecimiento endotelial vascular¹¹. Estos factores de crecimiento locales son las señales hormonales que se comunican con los tejidos del fibroma y provocan que el mismo aumente de tamaño. El estrógeno y la progesterona aumentan la cantidad de estos factores de crecimiento locales y, por lo tanto, el crecimiento del fibroma. Estos factores de crecimiento son más frecuentes en los fibromas, comparados con el miometrio local. Se desconoce la razón de este hecho, pero puede ser la causa del crecimiento excesivo del fibroma, comparado con el resto del miometrio.

Generalmente el tratamiento médico incluye la disminución del estrógeno; los análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), el danazol o la progesterona pueden reducir el estrógeno, lo que da lugar a la reducción del tamaño del fibroma. Moduladores selectivos de receptores de estrógeno (SERM). Los SERM son ligandos de los receptores de estrógeno (RE) que actúan como estrógenos en algunos tejidos, mientras bloquean la acción del estrógeno en otros. Por lo tanto, los SERM pueden presentar efectos bivariados, ya sea agonistas o antagonistas, según el contexto en el cual se analiza su actividad¹². La mayoría de los efectos del estrógeno están mediados por receptores específicos, de los cuales se han identificado dos subtipos, los RE alfa y los RE beta, que son miembros de la superfamilia de receptores nucleares de los factores de transcripción que dependen de los ligandos. Aunque aún no se conoce completamente el mecanismo exacto de la acción de los SERM, se ha formulado la hipótesis de que estos agentes funcionan mediante la inducción de cambios conformacionales en el receptor de estrógeno, lo que provoca la expresión diferencial de genes específicos regulados por el estrógeno en diferentes tejidos. Las características biológicas de los SERM individuales están determinadas por: la estructura, el tipo de RE al cual se une y el conjunto de moléculas que interactúan con el complejo RE-SERM en una célula particular. Lo anterior decide a su vez si el SERM es completamente agonista o antagonista. Por ejemplo, el raloxifeno tiene la capacidad de

mantener la actividad estrogénica beneficiosa sobre los huesos y los lípidos y la actividad antiestrogénica en el tejido del endometrio y de la mama, mientras que otra clase de SERM, el tamoxifeno, actúa como un agonista del RE en el útero y el hueso y como un antagonista en la glándula mamaria.

Otro SERM, el raloxifeno, debido a su falta diferenciada de efectos proliferativos en el tejido del endometrio se utiliza para tratar el fibroma uterino. El raloxifeno se puede absorber rápidamente cuando se administra por vía oral, con una biodisponibilidad absoluta de cerca del 2% (Janine 1990). Aunque experimenta una extensa biotransformación sistémica, no parece ser metabolizado por la vía del citocromo P450. Tiene una vida media de eliminación plasmática prolongada de hasta 27 horas, lo que se atribuye al metabolismo sistémico reversible y al ciclo enterohepático significativo del fármaco. Como el raloxifeno se elimina principalmente en las heces y sólo se encuentra una cantidad mínima en la orina, no es necesario ajustar las dosis en las pacientes con insuficiencia renal.

Hay pruebas que indican que los SERM presentan riesgos. Hay dudas con respecto a los efectos adversos como los sofocos, los calambres en las piernas y un aumento en el riesgo de eventos tromboembólicos.

El tratamiento de los fibromas con agentes progestacionales y con danazol ha sido descrito, pero no existe consenso con respecto al uso rutinario de estos fármacos. Sin embargo, desde la década del ochenta, los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), que inducen un estado de hipoestrogenismo al suprimir la función ovárica hipofisaria, han sido investigados como un tratamiento potencial para los fibromas. Los efectos principales de este tratamiento son el control temporal de la hemorragia y la reducción del tamaño uterino y del fibroma, pero los efectos secundarios incluyen síntomas menopáusicos y pérdida ósea con su uso a largo plazo. Después de finalizar el tratamiento, hay un nuevo crecimiento tanto de los tumores como del útero casi al tamaño del pretratamiento y una recurrencia de los síntomas en la mayoría de las pacientes.

Aunque el uso de estos agentes como un tratamiento médico primario para los fibromas ha sido desalentador, la reducción de los fibromas y el útero durante el tratamiento con análogos de GnRH y la disminución del flujo sanguíneo uterino han resultado ser como complementos preoperatorios de la cirugía.

El pretratamiento de las pacientes con análogos de GnRH antes de la cirugía definitiva, o la histerectomía, ha sido recomendado a las pacientes con anemia grave y para reducir la hemorragia durante la cirugía. Otras indicaciones han incluido fibromas grandes u otros factores que dificultarían técnicamente la cirugía¹³. El pretratamiento también puede permitir un mayor uso de la histerectomía vaginal¹⁴ en comparación con la histerectomía abdominal u otras opciones quirúrgicas aún más conservadoras como la extracción histeroscópica o laparoscópica.

Los tratamientos quirúrgicos para el tratamiento de la menorragia relacionada con los fibromas incluyen la ablación histeroscópica del endometrio, la resección transcervical del mioma submucoso, la miomectomía laparoscópica o la miólisis, la coagulación bipolar laparoscópica y/o la disección de los vasos uterinos, la miomectomía y la histerectomía. No es poco frecuente que muchas mujeres con fibromas sintomáticos lleguen a la cirugía, y representan entre un 30% y un 70% de las aproximadamente 600 000 histerectomías realizadas en los EE.UU cada año¹⁵. Con menos frecuencia se realizan otros procedimientos quirúrgicos para tratar los miomas; se realizan aproximadamente 35 000 miomectomías abdominales / abiertas cada año¹⁶. Del mismo modo que todos los procedimientos quirúrgicos, la histerectomía y la miomectomía están asociados con complicaciones. La histerectomía tiene una incidencia de aproximadamente el 3% de complicaciones graves¹⁷ aunque la de la miomectomía no está tan bien definida. La miomectomía está asociada con problemas a largo plazo como la recurrencia de fibromas, la formación de adherencias y la mayor posibilidad de rotura uterina durante el embarazo y el parto vaginal.

Clásicamente el tratamiento quirúrgico de los fibromas fue la histerectomía que, desde luego, no es un método apropiado para el tratamiento de la infertilidad asociada. Este método fue precedido por la miomectomía, la extracción quirúrgica de los fibromas sin histerectomía¹⁸. La miomectomía incluye la eliminación de los fibromas del miometrio. En el caso de fibromas submucosos, los mismos se pueden eliminar quirúrgicamente mediante procedimientos histeroscópicos¹⁹. Cuando los fibromas se asocian con infertilidad, una opción terapéutica como la miomectomía tiene riesgos asociados significativos para la mujer y su fertilidad futura. Éstos incluyen: hemorragia intraoperatoria masiva, riesgo de histerectomía de urgencia y desfiguración de la cavidad uterina. Además, la cicatriz que queda en el útero después de la miomectomía aumenta la probabilidad de una rotura uterina en embarazos futuros. La asociación de

los fibromas con la infertilidad se ha reconocido desde hace tiempo²⁰⁻²¹. Se acepta que hay un mejor resultado de fertilidad después de la miomectomía²². Una gran revisión bibliográfica de la eficacia de la miomectomía abdominal para el tratamiento de la infertilidad indicó un aumento de las tasas de concepción después de la miomectomía, pero las pruebas para apoyar lo anterior se derivaron únicamente de estudios observacionales prospectivos y retrospectivos. Muchas mujeres no desean someterse a un procedimiento quirúrgico, ya que es posible que no acepten los riesgos asociados con la operación.

La cirugía conservadora o miomectomía ha sido generalmente utilizada para las pacientes que desean preservar o mejorar su fertilidad, pero a menudo se considera como un procedimiento más difícil que la histerectomía, con un alto riesgo de pirexia (fiebre) postoperatoria, formación de hematomas pélvicos y adherencias postoperatorias. Además, la hemorragia intraoperatoria puede requerir una transfusión sanguínea de urgencia o la histerectomía. La miomectomía puede realizarse a través de una laparotomía, una laparoscopia o una histeroscopia, y se debe distinguir el método en la evaluación del pretratamiento con análogos de GnRH. Los beneficios potenciales son la reducción de la hemorragia durante la operación, la facilidad para operar, una mejor reconstrucción anatómica y la posibilidad de utilizar una incisión transversal (de tipo Pfannenstiel) en lugar de una incisión mediana vertical en la laparotomía. Sin embargo, se ha manifestado la inquietud de que la cápsula del fibroma se hará menos evidente y puede perderse, los tumores no se "separarán" completamente y la escisión puede resultar más difícil.

Este hecho ha provocado el uso de la embolización de la arteria uterina (EAU) en los fibromas para mejorar la fertilidad²³. La EAU incluye la introducción y manipulación de un catéter (sonda estrecha) a través de la arteria femoral en ambas arterias uterinas, seguido de la inyección de una sustancia esclerosante (una sustancia que provoca endurecimiento y cicatrización de los vasos sanguíneos) para embolizar (ocluid) el suministro de sangre principal de los fibromas. Se ha demostrado que sin un buen suministro de sangre disminuirá el tamaño y la sintomatología de los fibromas²⁴. Desafortunadamente, este procedimiento también ha tenido complicaciones²⁵. El procedimiento degenerativo agudo puede ser muy doloroso y pueden ocurrir infecciones. Nuevamente, la histerectomía puede ser necesaria en el caso de hemorragia o necrosis tisular grave. Un efecto secundario a largo plazo podría ser la insuficiencia

ovárica prematura, secundaria a la interferencia en el suministro de sangre al ovario. La insuficiencia ovárica posterior a la EAU se presentó con mayor frecuencia en mujeres con más de cuarenta años, con una incidencia general de 5%²⁶. Aunque se reconocen estos dos métodos para el tratamiento de los fibromas y la infertilidad asociada, actualmente es un tema polémico qué método de tratamiento tiene mayor eficacia con respecto a las tasas de embarazo posteriores al tratamiento, así como el perfil más bajo de efectos secundarios. Un metanálisis reciente de EAU concluyó que aunque es una posible opción de tratamiento para la hemorragia uterina disfuncional con menor tiempo de recuperación que la histerectomía, no había pruebas que indicaran que la satisfacción de las pacientes es diferente comparada con la histerectomía. Este estudio no consideró la EAU desde el punto de vista de la fertilidad²⁷.

Ha habido una necesidad imperiosa de tratamientos no quirúrgicos efectivos para los fibromas uterinos, y la embolización de la arteria uterina (EAU) es una tecnología mínimamente invasiva incipiente utilizada para reducir los síntomas de los leiomiomas uterinos. Aunque la embolización se ha utilizado para reducir la hemorragia pélvica solamente desde el año 1995 se ha considerado como un posible tratamiento para la menorragia relacionada con los miomas uterinos. Se obtuvieron resultados alentadores con respecto al alivio de los síntomas, pero también existe la inquietud con respecto al dolor posterior al procedimiento, el síndrome postembolización, la infección, la insuficiencia ovárica prematura POF, por sus siglas en inglés, "premature ovarian failure", la amenorrea secundaria debida a la atrofia del endometrio o adhesiones intrauterinas y el efecto desconocido sobre la concepción y embarazo.

La embolización de la arteria uterina, como la miomectomía, salva el útero y es de interés obvio para las mujeres con fibromas grandes que son subfértiles o que abortan reiteradamente. Hay informes de nacidos vivos después de la embolización del fibroma. Las posibles complicaciones después del procedimiento son la insuficiencia ovárica debida a la deficiencia del flujo sanguíneo ovárico y la infección que resulta en daños a las trompas de Falopio y posterior infertilidad. También ha habido un informe de rotura uterina luego de EAU durante el parto. Existe también el riesgo teórico de efectos adversos sobre el flujo sanguíneo placentario luego de la EAU. En estas circunstancias, cualquier embarazo después del procedimiento puede complicarse por la restricción del crecimiento intrauterino, el trabajo de parto prematuro y la hemorragia postparto con secuelas a largo plazo para el niño²⁸. En consecuencia, el procedimiento de EAU

actualmente sólo es recomendado para las mujeres con fibromas que han completado sus familias y que se quejan de menorragia, dismenorrea y los efectos sobre la presión. Como en todo procedimiento quirúrgico encontramos ciertas complicaciones, las mismas que pueden ser a corto o largo plazo. Las complicaciones de la miomectomía histeroscópica incluyen hemorragia, perforación uterina, daño cervical y trastorno metabólico por absorción excesiva del medio de distensión como la glicina²⁹. La miomectomía laparoscópica se asocia a los riesgos habituales de la laparoscopia, en particular a los accidentes durante la colocación del trócar (un instrumento quirúrgico) y además a la hemorragia excesiva no controlada, con necesidad de cambiar a una laparotomía y el riesgo de una rotura uterina en embarazos posteriores. Las complicaciones a corto plazo de la miomectomía abdominal incluyen hemorragia, fiebre, infección, daño visceral y tromboembolismo. En la literatura se ha informado el requerimiento de una transfusión en hasta el 20% de los casos después de una miomectomía abdominal. Las pacientes que se someten a una miomectomía presentan una incidencia de fiebre excepcionalmente elevada que se presenta en las primeras 48 horas después de la cirugía. Se ha informado que la incidencia de la fiebre postoperatoria después de una miomectomía es tan alta al 36 %³⁰. Se desconoce la causa, pero se cree que la "fiebre por miomectomía" se debe a la liberación de factores pirogénicos (que inducen fiebre) durante la disección de miomas o a hematomas (coágulos de sangre) que se forman en defectos que dejan los miomas retirados. En un 2% de los casos, existe necesidad de convertir la miomectomía en histerectomía³¹. Entre las complicaciones a largo plazo de la miomectomía abdominal se encuentran las adherencias pélvicas en 59% después de dos años³², fibromas recurrentes en el 46,0% después de un año³³, y el riesgo de rotura uterina en los embarazos posteriores es poco frecuente.

La pérdida de sangre durante la miomectomía puede ser intraoperatoria o postoperatoria con formación de hematomas. La pérdida de sangre masiva asociada a la disección de enormes fibromas hace que la miomectomía sea un procedimiento técnicamente más desafiante que la histerectomía. Con frecuencia, la miomectomía se convierte en histerectomía de forma intraoperatoria cuando la hemorragia se vuelve importante e incontrolable, o cuando es imposible reconstruir el útero debido a los muchos defectos producto de la extracción de múltiples miomas. Es posible que la hemorragia excesiva requiera de una transfusión de sangre de urgencia.

2. Objetivos

El objetivo de esta revisión es evaluar la eficacia del tratamiento con análogos de la hormona liberadora de gonadotropina GnRH (Buserelina, Goserelina, Acetato de leuprorelina, Nafarelina, Triptorelina) durante al menos tres meses, en mujeres entre 20 y 60 años con diagnóstico de Fibromiomatosis Uterina previo a la intervención quirúrgica, en relación a ningún tratamiento; en relación a reducción del volumen uterino, reducción del volumen del fibroma, cambio en los índices hematológicos (hemoglobina, hematocrito) y disminución del tiempo quirúrgico.

3. Metodología.

Diseño

Revisión sistemática

3.1. Criterios de Selección

La selección de los estudios se realizó en función de los aspectos metodológicos para reducir posibles sesgos, con una revisión minuciosa de los mismos

3.2. Tipos de estudio T

Búsqueda exhaustiva y objetiva de los trabajos originales sobre el tema, se tomó en cuenta los siguientes tipos de estudios.

- Ensayos clínicos controlados de tratamiento farmacológico con GnRH para fibromiomatosis uterina previo a intervención quirúrgica, comparado con ningún tratamiento.
- Revisiones sistemáticas

3.3. Tipo de participantes

Las mujeres premenopáusicas, sin ninguna otra patología uterina subyacente, que se someten a la histerectomía (abdominal, vaginal o laparoscópica) o a la miomectomía (laparotomía, laparoscopia o histeroscopia) para los fibromas uterinos.

3.4. Tipo de intervención

El tratamiento con análogos de la hormona liberadora de gonadotropina - GnRH (Buserelina, Goserelina, Acetato de leuprorelina, Nafarelina, Triptorelina), tratamiento regular durante al menos tres meses versus ningún tratamiento antes de la cirugía para fibromas uterinos.

3.5. Tipo de medidas de resultado

Estudios que hayan evaluado al menos una de entre las siguientes variables de resultado de interés.

MEDIDAS DE RESULTADO PRIMARIAS

1. Evaluación preoperatoria

- a) Reducción del volumen uterino o el volumen del fibroma
- b) Cambio en los índices hematológicos (hemoglobina, hematocrito, ferritina)

2. Dificultades en la cirugía

- a) Duración de la operación
- b) Hemorragia intraoperatoria
- c) Frecuencia de transfusiones sanguíneas

3. Evaluación postoperatoria

- a) Morbilidad postoperatoria (complicaciones tales como pirexia, formación de hematomas e incidencia de adherencias postoperatorias)

MEDIDAS DE RESULTADO SECUNDARIA

1. Evaluación preoperatoria

- a) Síntomas pélvicos y otros síntomas relacionados con el fibroma
- b) Eventos adversos
- c) Tolerancia/cumplimiento

2. Dificultades en la cirugía

- a) Grado de dificultad de la operación (evaluado subjetivamente por el cirujano)
- b) Proporción de mujeres sometidas a la histerectomía vaginal (en pacientes de histerectomía)
- c) Tipo de incisión abdominal (transversal del tipo Pfannenstiel versus vertical)
- d) Duración de la estancia hospitalaria (días)
- e) Histerectomía intraoperatoria (para pacientes que se someten a la miomectomía)

4. Estrategia de búsqueda

La búsqueda de los componentes de la pregunta clínica permitió llegar al objetivo principal que es encontrar resultados para contestar la pregunta, y lograr la elaboración de recomendaciones, por lo cual se tomó en cuenta las siguientes consideraciones:

- Se elaboró la pregunta clínica estructurado con componentes en formato PICO (pregunta-intervención-comparación-resultados).
- Se buscaron sinónimos para los términos de la pregunta, se identificó términos controlados (MeSH), y añadió términos libres.
- Se decidió el tipo de estudio adecuado para nuestra pregunta principal.
- Se eligió la base de datos a buscar.
- Se trasladó la pregunta a lenguaje documental y eligió los operadores lógicos adecuados.
- Se ejecutó la búsqueda y evaluación de los resultados.

A continuación se presentan términos MeSH (Medical subject Headings) de la pregunta, o términos libres utilizados para la búsqueda. El uso de Operadores Booleanos permitió combinar términos.

Leiomyoma: Leiomyomas, Fibroid Tumor, Fibroid Tumors, Tumor, Fibroid, Tumors, Fibroid, Fibromyoma, Fibromyomas, Fibroid, Fibroids, Fibroid Uterus, Uterus, Fibroid, Fibroma, Uterine, Fibromas, Uterine, Uterine Fibroma, Uterine Fibromas, Fibroids, Uterine, Fibroid, Uterine, Uterine Fibroid, Uterine Fibroids

Leiomyoma, Epithelioid: Epithelioid Leiomyoma, Epithelioid Leiomyomas, Leiomyomas, Epithelioid, Leiomyoblastoma, Leiomyoblastomas

Gonadotropin releasing hormone receptors[MULTI]: GnRH Receptor, Receptor, GnRH, GnRH Receptors, Gonadoliberin Receptors, Gonadorelin Receptor, Receptor, Gonadorelin, Gonadorelin Receptors, Gonadotropin Releasing-Hormone Receptors, Gonadotropin Releasing Hormone Receptors, Gonadotropin-Releasing Hormone Receptor, Gonadotropin Releasing Hormone Receptor, Hormone Receptor, Gonadotropin-Releasing, Receptor, Gonadotropin-Releasing Hormone, LHFSHRH

Receptors, LHRH Receptor, LHRH Receptors, Luliberin Receptors, Luteinizing Hormone Releasing Hormone Receptors, Luteinizing Hormone Releasing-Hormone Receptor, Luteinizing Hormone Releasing Hormone Receptor, Receptor, LHRH, Receptors, GnRH, Receptors, Gonadoliberin, Receptors, Gonadorelin, Receptors, Gonadotropin Releasing-Hormone, Receptors, Gonadotropin Releasing Hormone, Releasing-Hormone Receptors, Gonadotropin, Receptors, LHFSHRH, Receptors, Luliberin, Follicle Stimulating Hormone-Releasing Hormone Receptors, Follicle Stimulating Hormone Releasing Hormone Receptors

Gonadotropin-Releasing Hormone: Gonadotropin Releasing Hormone, Gn-RH, GnRH, Gonadoliberin, Gonadorelin, LFRH, LH-FSH Releasing Hormone, LH FSH Releasing Hormone, LH-Releasing Hormone, LH Releasing Hormone, LH-RH, LH/FSH-RH, LHFSH, Releasing Hormone, Releasing Hormone, LHFSH, LHFSHRH, LHRH, Luliberin, Luteinizing Hormone-Releasing Hormone, Luteinizing Hormone Releasing Hormone, FSH-Releasing Hormone, FSH Releasing Hormone, Dirigestrán, Kryptocur, Gonadorelin Acetate, Gonadorelin Hydrochloride, Cystorelin, Factrel.

GnRH, Trp(6)-N-Me-Leu(7)-Pro(9)-N-E A GnRH agonist : GnRH, TMLPE, GnRH, tryptophyl(6)-N-methylleucyl(7)-N-ethylprolinamide(9), 6-Trp-7-N-Me-Leu-9-N-Et-ProNH₂-GnRH.

Tabla2. Tipo de bases de datos	
BASES DE DATOS PRIMARIAS	FUENTES DE INFORMACIÓN ELABORADA
• Medline	• Cochrane Library Plus
• Cinhal	• Best Evidence
• Dare	• Clinical Evidence
• IME¹	• Trip Database
• IBECS²	• National guideline Clearinghouse (NGC)
•	• Dynamed, NeLH ³ , CMA ⁴ , CRD ⁵
¹ índice Médico Español; ² Índice Bibliográfico Español de Ciencias de la Salud;	

³National electronic Library for Health; ⁴Canadian Medical Association INFOBASE;

⁵Centre for Reviews and Dissemination Databases

4.1. Valoración de la calidad de los estudios (Handbook)

Selección de estudios

Dos revisores ACPJ y JCGJ seleccionaron los ensayos para ser incluidos en el estudio. La calidad metodológica se evaluó según los métodos descritos en el Manual Cochrane del Revisor 2009 Versión 5.0.2.:

- (1) Generación de la secuencia de la asignación: adecuada (números aleatorios generados por computadora, tabla de números aleatorios, o similares), inadecuada (otros métodos) o no descrita;
- (2) Ocultación de la asignación: adecuada (unidad independiente central, sobres cerrados, o similar) o inadecuada (no descrita o tabla abierta de números aleatorios o similar), o no descrita;
- (3) Doble cegamiento: adecuado, inadecuado o no realizado;
- (4) Manejo de los datos incompletos en el análisis (análisis por intención de tratar). Cuando el número de las pérdidas (o sus causas) no son iguales en los grupos de comparación, existe riesgo de un sesgo de desgaste.
- (5) Reporte selectivo de resultados. ¿Los informes del estudio están libres de la sugerencia de informar el resultado de forma selectiva?. SI, bajo riesgo de sesgo. NO, alto riesgo de sesgo. INCIERTO, dudoso riesgo de sesgo.
- (6) Otras posibles fuentes de sesgo. Identificación de otros tipos de sesgo que se hayan introducido en el estudio. SI, bajo riesgo de sesgo. NO, alto riesgo de sesgo. INCIERTO, dudoso riesgo de sesgo.

4.2. Análisis estadístico de los datos.

Existen diferencias considerables entre los tipos de procedimientos quirúrgicos utilizados en el tratamiento de los fibromas uterinos con relación a los resultados

posteriores del pretratamiento con análogos de GnRH. Debido a que el tipo de cirugía realizada posteriormente no afecta a las medidas de resultado preoperatorios, como el volumen uterino, todas las medidas de resultado preoperatorios se combinaron para los dos tipos principales de cirugía, la histerectomía y la miomectomía. Sin embargo, las medidas de resultado intra y postoperatorios se evaluaron por separado dependiendo de si se realizó la miomectomía o la histerectomía. El análisis de subgrupos no se realizó según la vía de cirugía para cada tipo, por ejemplo, la vía abdominal, vaginal o laparoscópica para la histerectomía, debido a que los datos no estaban disponibles.

Para los datos dicotómicos los resultados de cada estudio se expresaron como un odds-ratio con intervalos de confianza del 95% y se combinaron para el metanálisis en el programa informático RevMan. Se registraron las consecuencias negativas de la mayoría de las medidas de resultado dicotómicas.

El metanálisis con el programa informático RevMan ofrece como opción una diferencia de medias ponderada (DMP) para combinar los resultados y requiere que los datos se presenten como valores de media absolutos con sus desviaciones estándar. Para muchas medidas de resultado, particularmente la hemorragia intraoperatoria o la duración de la cirugía, los datos son asimétricos y los autores presentaron correctamente sus datos como medianas con un rango. Algunos estudios informaron de un cambio de medias o un cambio del porcentaje de los valores iniciales.

Para las medidas de resultado continuas, hemoglobina y hematocrito preoperatorios, se consideraron los valores más altos como un beneficio en lugar de una consecuencia adversa del tratamiento y, de esta manera, en la evaluación de los gráfico de resumen, las medias y los intervalos de confianza a la derecha (en lugar de la izquierda como en todos las otras medidas de resultado) se consideraron un beneficio del tratamiento.

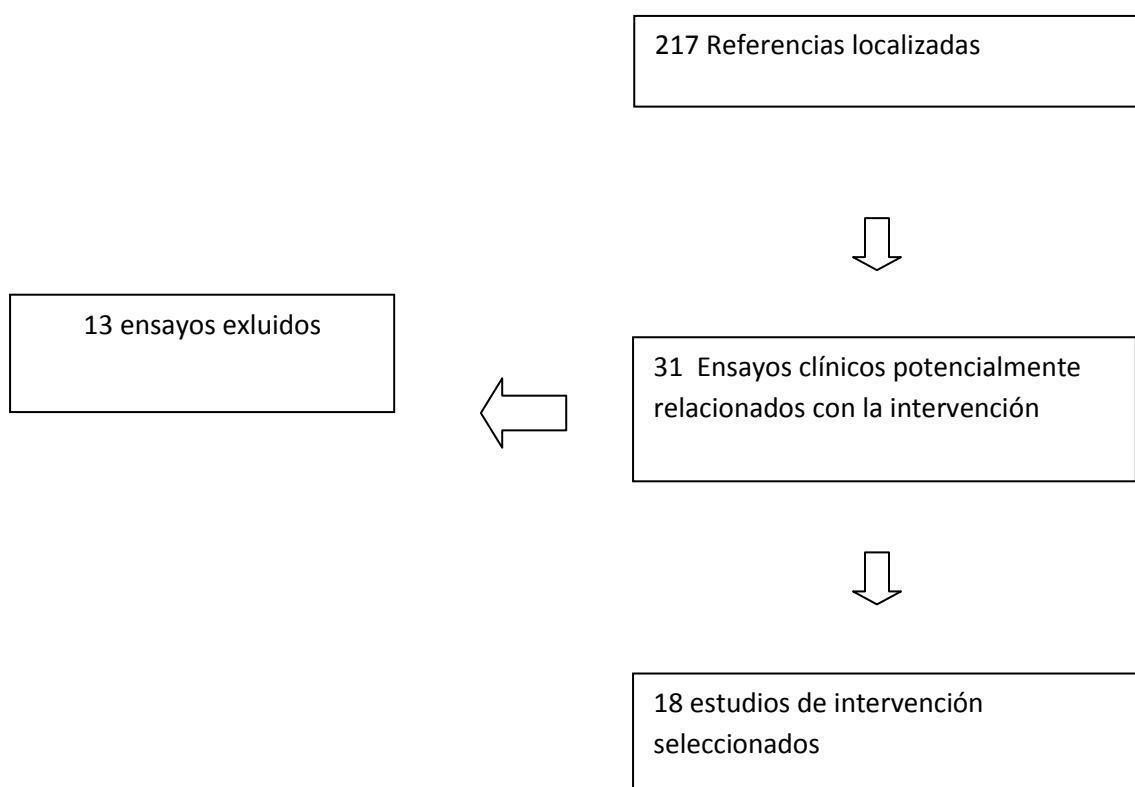
5. Descripción de los estudios

Se localizaron 217 estudios relacionados con leiomiomatosis uterina. Y 54 estudios de leiomiomatosis uterina y tratamiento con análogos de GnRH. Como la estrategia de búsqueda fue parte de una estrategia de búsqueda global de todos los ensayos clínicos sobre tratamientos farmacológicos para leiomiomatosis uterina, muchas de las diferencias halladas no se relacionaban con los análogos de GnRH. En un primer

cribado se descartaron 163 ya que no cumplían claramente con los criterios de inclusión relacionados con las intervenciones objeto de esta revisión.

Se identificaron 31 estudios potencialmente relacionados con las intervenciones de interés para los cuales se obtuvo copia completa del artículo, éstos fueron evaluados en base al texto completo excluyéndose 13.

Figura 1.



RAZONES PARA LA EXCLUSIÓN DE LOS ESTUDIOS.

Friedman AJ (1989). Excluido debido a que compara el análogo GnRH con placebo.

Golan A (1993). Excluido ya que es un estudio que no posee grupo control y los análogos GnRH están considerados como tratamiento único y no como terapia previa a intervención quirúrgica.

Al – Shabidi N (2009). Excluido porque la comparación se la realiza con triple torniquete en el grupo control.

Campusano M (1993). Excluido debido a que se trata de un caso clínico.

Morris EP (2008). Excluido porque el grupo control utiliza tibolona.

Peng – Hui Wang (2008). Excluido porque el grupo control tuvieron cirugía previa.

D’Anna (1994). Excluido porque el grupo control utiliza placebo.

Lumsden (1994). Excluido porque el grupo control utiliza placebo.

Shaw (1996). Excluido porque el grupo control utiliza placebo.

Soo Soo Lim (2008). Excluido ya que este estudio compara dos análogos GnRH.

Stovall (1995). Excluido porque el grupo control utiliza placebo y hierro

Takahiro Mizutani (1997). Excluido porque las medidas de resultado no son las planteadas para esta revisión.

Verspyck (2000). Excluido porque el grupo control utiliza Lynestrenol

ESTUDIOS INCLUIDOS

PARTICIPANTES

Mujeres premenopáusicas en edad fértil (18 a 45 años de edad), sin ninguna otra patología uterina subyacente, con fibroma uterino confirmado, diagnosticado mediante las manifestaciones clínicas, los signos físicos; y confirmado mediante la exploración por ecografía, TC, IRM; o la combinación de más de uno de los procedimientos, que se someten a la histerectomía (abdominal, vaginal o laparoscópica) o a la miomectomía (laparotomía, laparoscopia o histeroscopia) para los fibromas uterinos. Se utilizaron los

criterios diagnósticos de la International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO 2001) o la International Gynecology and Obstetrics Association.

Entre los diecisiete estudios incluidos, hubo un total de 1198 pacientes aleatorizados con diagnóstico de miomatosis uterina. La histerectomía se realizó en 6 ensayos, la miomectomía en 10 ensayos, una combinación de miomectomía e histerectomía en 2 ensayos.

De la información disponible, sólo es posible afirmar que 604 pacientes fueron asignados y analizados en el grupo de los análogos de GnRH y 594 pacientes al grupo control sin ningún tratamiento.

INTERVENCIONES

De los diecisiete estudios que evaluaron análogos de GnRH, uno utilizó Nafarelina, dos buserelina, tres Goserelina, cuatro Leuprolide y ocho Triptorelina. Los diecisiete compararon el análogo de GnRH con ningún tratamiento.

Las dosis fueron muy variables entre cada uno de los estudios incluidos dependiendo del análogo de GnRH administrado. Así, con Triptorelina la dosis administrada fluctuó entre 3.75 mg y 11.25 mg/mes (Balasch 1995, Campo 1999, Golan 1993, Vercellini 1998, Campo 2004, Serachioli 2003 De Falco 2009), Leuprolide 3,75 mg/mes (Stovall 1994, Di Lieto 2005, Jasonni 2001, Chun-Chieh 2005), Goserelina 3,6 – 10,8 mg/mes (Muneyyrici 2007, López 2001, Gerris 1996), Buserelina 900 – 1200 mcg/d (Cetin 1995, Fedele 1990) y Nafarelina 200 mcg/día (Bustos 1995).

El acetato de leuprolide, la goserelina y la triptorelina se administraron ya sea por inyección de depósito intramuscular o implante de depósito subcutáneo cada cuatro semanas antes de la cirugía, y en un estudio se administró diariamente la nafarelina, en dos estudios la buserelina a través de spray nasal. La duración del tratamiento varió de dos a tres meses, y en un estudio los pacientes fueron tratados durante seis meses. En esos ensayos con ninguna rama de tratamiento preoperatorio, los pacientes del grupo control tuvieron una cirugía de inmediato o tan pronto como se pudo aplicar.

MEDIDAS DE RESULTADO

Los diecisiete estudios evaluaron diferentes variables de resultado, incluyendo las de tipo preoperatorio, transoperatorio y postoperatorio por parte del médico o del paciente. En todos los casos se utilizaron diferentes instrumentos de medida.

En diez estudios (Di Lieto 2005, Balasch 1995, Bustos 1995, Fedele 1990, Gerris 1996, Golan 1993, Jasonni 2001, Seracchioli 2003, Stoval 1994, Versellini 1998) el volumen preoperatorio uterino o del fibroma se calculó mediante el método elipsoide de prolata y la fórmula $V=0,5233 (D1 \times D2 \times D3)$, en la que D1, D2 y D3 son los diámetros longitudinales, transversos y transversales del útero o el fibroma, respectivamente (Geirsson 1993) o el método de desplazamiento de agua en 3 de los 17 estudios (Bustos 1995, Campo 1999, De Falco 2009). Se evaluó el tamaño uterino en las semanas gestacionales en 4 estudios (Muneyyirci-Delale 2007, López 2001, Campo 2004, Golan 1993). La hemorragia intraoperatoria, informada en 10 estudios (Campos 1999, Cetin 1995, Fedele 1990, Gerris 1996, Jasonni 2001, De Falco 2009, Versellini), se calculó mediante la medición del peso de los hisopos y el volumen de sangre tomada en los receptáculos tales como las botellas de aspiración.

Las mujeres registraron la presencia/ausencia y gravedad de sus síntomas relacionados con los miomas antes del tratamiento y la mejoría de estos síntomas después del tratamiento en 1 estudio (Guerris 1996). Otros resultados incluyeron la hemoglobina y el hematocrito preoperatorios (Di Lieto 2005, Balasch 1995, Bustos 1995, Cetin 1995, De Falco 2009, Seracchioli 2003, Versellini 1998), la hemoglobina y el hematocrito postoperatorios (Balasch 1995, Bustos 1995, Cetin 1995), la duración de la operación (Balasch 1995, Bustos 1995, Campos 1999, Cetin 1995, Fedele 1990, Gerris 1996, López 2001, De Falco 2009, Seracchioli 2003, Balasch 1995, Bustos 1995, Cetin 1995, Versellini), la duración de la estancia hospitalaria (Balasch 1995, Bustos 1995, Campos 1999, López 2001, Seracchioli 2003, Versellini 1998), la frecuencia de transfusiones de sangre (Balasch 1995, Versellini 1998, Campo 2004, Seracchioli 2003, Muneyyirci-Delale 2007), el tipo de incisión (Seracchioli 2003, Balasch 1995, Bustos 1995), el grado de dificultad de la cirugía (Muneyyirci-Delale 2007), las complicaciones postoperatorias (De Falco 2009, Seracchioli 2003, Balasch 1995, Bustos 1995), la frecuencia de eventos adversos (De Falco 2009, Seracchioli 2003, Balasch 1995, Bustos 1995), la proporción que se sometió a la histerectomía vaginal (Versellini 1998), la aceptabilidad del tratamiento (De Falco 2009, Seracchioli 2003, Balasch 1995, Bustos

1995), el cambio en el estado de fertilidad (López 2001) y la recurrencia de los miomas (De Falco 2009).

Tabla 1. Características de los estudios.

References	Study type	Interventions	N	Dropouts	Outcomes
Balash (1995)	Parallel (8 weeks)	G1: (Decapeptyl) 3.75mg IM c/4 sem por 2 injections Control: Sin tratamiento N: 27	50 Randomized G1: 23 G2: 27	0	La hemoglobina preoperatoria (g / dL), Hematocrito preoperatorio (%), Volumen uterino Pre-operatorio (ml), Duración de la cirugía, Tipo de incisión, La frecuencia de las transfusiones de sangre, Duración de la estancia hospitalaria (días), Complicaciones postoperatorias
Bustos (1995)	Parallel (3 m)	G1: Acetato de nafarelin IN spray 200ug BID x 3 mes Control: Sin tratamiento	28 Randomized G1: 13 G2: 15	0	Volumen uterino Pre-operatorio (cc), Volumen de mioma preoperatoria (cc), La hemoglobina preoperatoria (g / dL), Tipo de incisión Sangre intraoperatoria pérdida (ml)
Campo 1999	Parallel (3 m)	G1: Decapeptyl 3.75mg IM c/ 28 d. x 3 mes Control: Sin tratamiento	60 Randomized G1:30 G2:30	0	Duración de la cirugía (min), Complicaciones postoperatorias, Tasa de transfusión de sangre, Duración de la estancia hospitalaria (días), Tasa de fecundidad (número de embarazos), La pérdida de sangre (ml)
Cetin 1995	Parallel (3 m)	G1: Buserelin IN 900ug/d en 3 dosis x 3 mes Control: Sin tratamiento	30 Randomized G1: 15 G2: 15	0	Volumen de miomas (cm3), La hemoglobina preoperatoria (g/dl), Duración de la cirugía (min)
Fedele 1990	Parallel (3 m)	G1: Buserelin IN 1200ug/d x 3 mes Control: Sin tratamiento	24 Randomized G1:8 G2:16	0	La pérdida de sangre (ml), Los efectos secundarios Volumen uterino Pre-operatorio (ml), Duración de la acción (minutos), Pérdida de sangre intraoperatoria (ml), Los eventos adversos (determinada información no disponible de autor), Complicaciones febriles post-operatorio, La recurrencia de los miomas a los 6 meses
Gerris 1996	Parallel (3 m)	G1:Goserelin SC 3.6mg mensualmente Control: Sin tratamiento	247 Randomized G1: 123 G2: 124	39/247	Volumen uterino Pre-operatorio (cc), El volumen del fibroma pre - operatorio(cc), La hemoglobina preoperatoria (g / dl), Hematocrito preoperatorio (%), Los síntomas pélvicos (puntuación), debido a eventos adversos Retiro, Hemoglobina post-operatoria (g / dl), Hematocrito post-operatorio (%), Pérdida de sangre intraoperatoria (MLS), Duración de la cirugía (min), Grado de dificultad de la operación, La frecuencia de las transfusiones de sangre, Duración de la estancia hospitalaria (días), Tipo de incisión dispositiva
Golan 1993	Parallel (2 m)	G1: (Decapeptyl) D-Trp LHRH 3.2mg IM. Mensualmente Control: Sin tratamiento	53 Randomized G1: 29 G2: 24	0	El volumen uterino preoperatoria (MLS) para todos los pacientes. Todos los otros resultados por separado para la histerectomía y la miomectomía pacientes. La hemoglobina preoperatoria (g / dl), Duración de la intervención (min), Pérdida de sangre intraoperatoria (ml), La frecuencia de las transfusiones de sangre, Duración de la estancia hospitalaria (días), Complicaciones postoperatorias
Andre Di Iieto	Parallel (3 m)	G1: Leuprolide Control: Sin tratamiento	86 Randomized G1: 31 G2: 55	0	Hemoglobina (g/dl) al ingreso, después de la terapia, después de la cirugía. Niveles de hierro plasmático (ug/dl) al ingreso, después de la terapia, después de la cirugía

Stovall 1994	Parallel (2 m)	G1A: Ac. Leuprolida Control: Sin tratamiento	90 Randomized G1:45 G2:45	0	Tamaño uterino preoperatorio (semana gestacional), El volumen uterino preoperatorio (ml) medido por ecografía, Duración de la cirugía (min), Pérdida de sangre intraoperatoria (ml), Complicaciones postoperatorias, La frecuencia de las transfusiones de sangre, Duración de la estancia hospitalaria (días), Proporción sometidos vaginal en lugar de la histerectomía abdominal, La hemoglobina preoperatoria y postoperatoria y el hematocrito (de menor número de pacientes en 1991 estudio)
Vercellini 1998	Parallel (3 months)	G1: Intramuscular triptorelin depot injections 3.75mg (Decapeptyl) monthly prior to Control: Sin tratamiento	123 Randomized G1:60 G2:63	4/123	El volumen uterino preoperatorio (MLS), Duración de la cirugía (min) sangre intraoperatoria pérdida (MLS), Grado de dificultad de la cirugía, La frecuencia de las transfusiones de sangre, Proporción sometidos vaginal en lugar de la histerectomía abdominal, Complicaciones postoperatorias, hemoglobina postoperatoria (g / dL), hematocrito post-operatorio (%), La satisfacción del paciente (no incluidos en la revisión)
Campo (2004)	Parallel (8 weeks)	G1: Triptorelin, Decapeptyl 3.75 mg c/4 sem por 2 injections Control: Sin tratamiento	80 Randomized G1:38 G2:42	0	El tiempo quirúrgico (minutos), el tiempo de recuperación (días), y las complicaciones ocurrieron fueron considerados como resultados a corto plazo. (Intraoperatoria perforación del útero, hemorragias, sobrecarga de líquidos, transfusión de sangre).
Seracchioli (2003)	Parallel (12 weeks)	G1: GnRH (Triptorelin depot 11.25mg) 1 vez Control: Sin tratamiento	62 Randomized G1:31 G2:31	0	Hemoglojin preoperatoria (g / dl), Hematocrito preoperatorios (%), Las variables evaluadas para cada paciente fueron: La media de tiempo de funcionamiento de la incisión de la piel y neomperitoneo al cierre, La media de volumen y peso del útero, La pérdida de hemoglobina medido el segundo día después de la cirugía, Morbilidad febril (temperatura > 38 ° C. o más alto en dos mediciones consecutivas de al menos 6 horas de diferencia, con exclusión de las primeras 24 horas). La estancia media hospitalaria en términos de horas de hospitalización después de la cirugía.
López (2001)	Parallel (8 weeks)	G1: G1: GnRH Goserelina 3.6 mg c/4 sem por 2 injections Control: Sin tratamiento	32 Randomized G1:16 G2:16	0	Tiempo quirúrgico (min), Resultados clínicos: menstruación, dismenorrea (%), Número de miomas, Tamaño (mm)
Marianna De Falco (2009)	Parallel (12 weeks)	G1: Parallel (12 weeks) Control: Sin tratamiento	62 Randomized G1:33 G2:29	0	La hemoglobina preoperatoria (g / dL), Hematocrito preoperatorio (%), Volumen uterino Pre-operatorio (ml), Duración de la cirugía, Tipo de incisión, La frecuencia de las transfusiones de sangre, Duración de la estancia hospitalaria (días), Complicaciones postoperatorias
Jasonni (2001)	Parallel (8 weeks)	G1: GnRH Leuprolide c/4 sem por 6 injections Control: Sin tratamiento	36 Randomized G1:20 G2:16	0	La hemoglobina preoperatoria (g / dL), Hematocrito preoperatorio (%), Volumen uterino Pre-operatorio (ml), Duración de la cirugía, Tipo de incisión La frecuencia de las transfusiones de sangre Duración de la estancia hospitalaria (días) Complicaciones postoperatorias
Muneyyirci-Delale (2007)	Parallel (12 weeks)	G1: GnRH Goserelin 10.8 mg Control: Sin tratamiento	110 Randomized G1:54 G2:56	0	La hemoglobina preoperatoria (g / dL), Hematocrito preoperatorio (%), Volumen uterino Pre-operatorio (ml), Duración de la cirugía, Tipo de incisión, La frecuencia de las transfusiones de sangre, Duración de la estancia hospitalaria (días), Complicaciones postoperatorias

VALORACION DEL RIESGO DE SESGO

En general, la calidad de los estudios identificados es deficiente, fundamentalmente debido a un reporte muy incompleto o poco detallado acerca de los métodos, lo que impide realizar una valoración objetiva del riesgo de sesgo. Solamente un estudio (Bennett 2003), que fue la publicación más reciente y en una revista de mayor impacto, describe los métodos de forma adecuada. Los estudios no evaluaron muchas de las medidas de resultado que se debían evaluar. Los estudios identificados utilizaron dosis diferentes de análogos de GnRH y diferentes intervenciones, por lo que no fue fácil compararlas.

Aunque no se cegó a las pacientes en los ensayos con un brazo de ningún tratamiento antes de la cirugía, el cirujano fue cegado en 3 estudios (Di Lieto 2005, Balasch 1995, Versellini 1998) y el ecografista fue cegado en un estudio (Seracchioli 2003). Los cálculos del poder estadístico para el tamaño de la muestra se realizaron para 2 de ningún tratamiento (Stoval 1994, Versellini 1998), y el análisis del tipo intención de tratar (intention-to-treat analysis) se realizó en 3 estudios de ningún tratamiento (Seracchioli 2003, Stoval 1994, Versellini 1998).

Los datos de otro ensayo (Campo 1999), que realizó un seguimiento de un subgrupo de participantes estériles durante 13 meses después de la cirugía para evaluar la tasa de embarazos espontáneos, fueron incluidos en el análisis debido a que éste fue un resultado preespecificado en el ensayo y en esta revisión. Sin embargo, los números en cada grupo fueron escasos y no existieron pruebas de los métodos utilizados para el control de los factores de confusión.

Diez de los estudios con ningún tratamiento no informaron retiros después de la asignación al azar.

Dos de los estudios con ningún tratamiento tuvieron retiros que variaron del 3% al 9% después de la asignación al azar y antes del tratamiento con análogos de GnRH (Di Lieto 2005, López 2001). Dos estudios tuvieron retiros del 13% antes de la cirugía (Gerris 1996 Versellini 1998) y un estudio tuvo retiros del 13% después de la cirugía (De Falco 2009). Este último estudio informó de un total de retiros del 34% después de la asignación al azar. Otro ensayo tuvo retiros del 18% antes de la finalización del tratamiento preoperatorio (Muneyirci-Delale 2007). En general, las razones de los retiros se debieron a la resistencia para continuar, la falta de cumplimiento con los

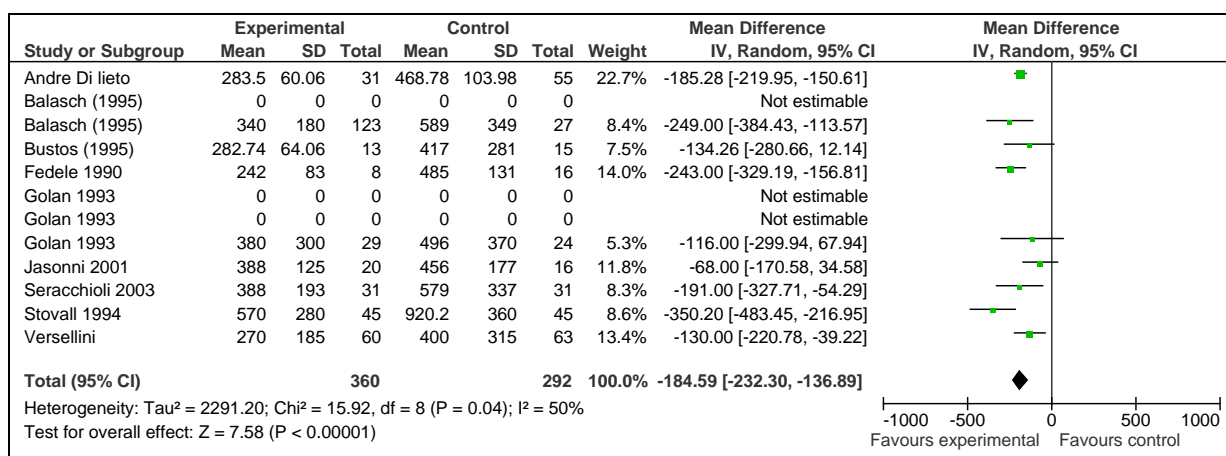
criterios de inclusión, eventos adversos (en el grupo de tratamiento), razones personales y síntomas menopáusicos o de embarazo.

Figura No. 1.
Resumen de la Valoración del riesgo de Sesgo

Artículo	Adecuada generación de la secuencia	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los participantes, el personal y los evaluadores de resultado	Datos de resultados incompletos	Resultados selectivos de información
Balash	NO CLARO	NO CLARO	NO	NO CLARO	NO
Bustos López 1995	NO	NO CLARO	NO	NO CLARO	YES
Campo Sebastiano 1999	NO	NO CLARO	NO	NO CLARO	NO
Cetin 1995	NO CLARO	NO CLARO	NO	NO CLARO	YES
Fedele 1990	YES	NO CLARO	NO	NO CLARO	YES
Gerris 1996	NO	NO CLARO	NO	NO CLARO	NO
Golan 1993	NO	NO CLARO	NO	NO CLARO	NO
Stovall 1994	NO	NO CLARO	NO	NO CLARO	YES
Di Lieto	NO	NO CLARO	NO	NO CLARO	YES
Vercellini 1998	NO	ADECUADO	NO	NO CLARO	SI
Campo 2005	NO	NO	NO	NO CLARO	SI
Chun – Chieh Chia 2006	NO	NO	NO	SI	SI
Mariana de Falco 2009	SI	NO CLARO	NO	NO CLARO	SI
C. López de la Manzanara Cano 2001	SI	NO	NO	SI	SI
Seracchioli 2006	SI	NO CLARO	NO	SI	SI
Jasonni 2001	NO CLARO	NO CLARO	NO	NO CLARO	NO
Muneyyirci 2007	NO CLARO	NO CLARO	NO	NO CLARO	NO
P.A. Flierman, 2005	YES	NO CLARO	NO	YES	YES

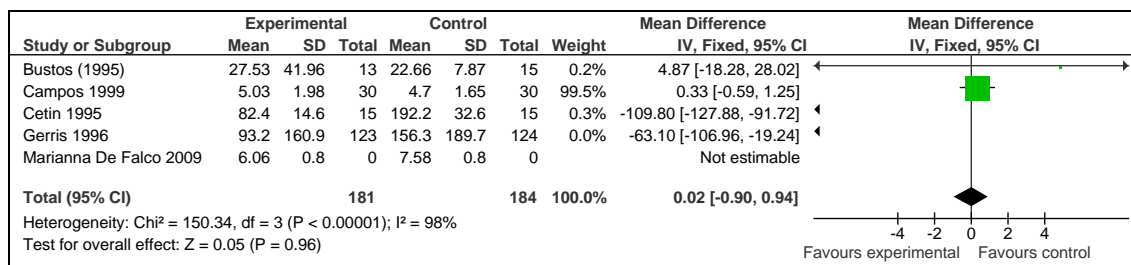
RESULTADOS

Cambio en el volumen uterino



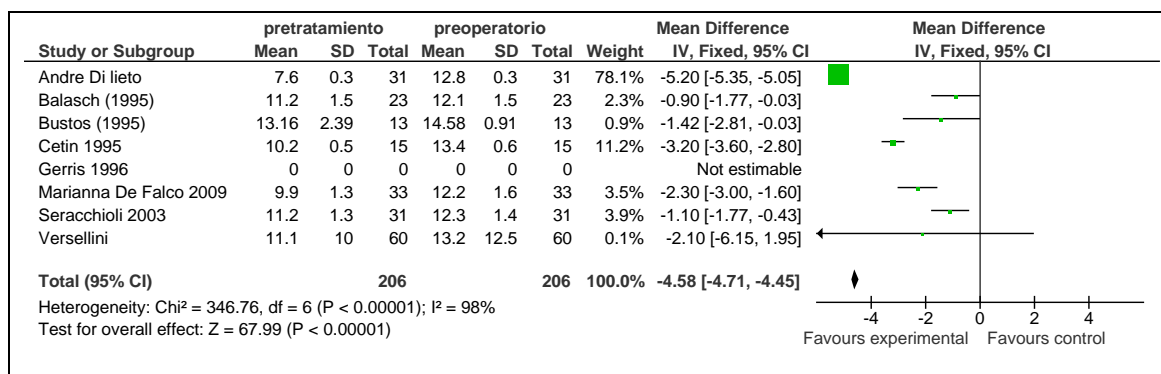
El volumen uterino en los ensayos de pacientes tratados con análogos de GnRH se redujo significativamente (para todos los ensayos combinados, DMP = -184.59 ml; IC del 95%: -232.30 a -136.89)

Volumen del fibroma



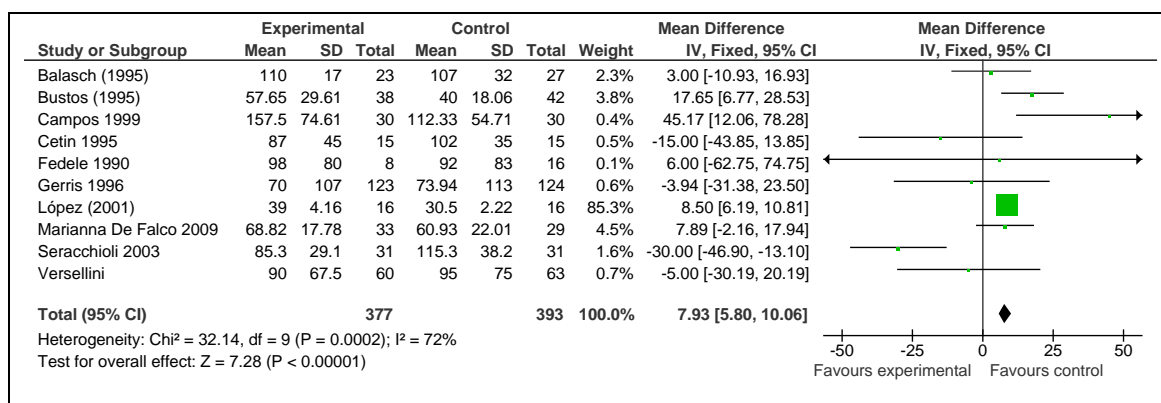
El volumen del fibroma en los ensayos de pacientes tratados con GnRH en comparación con los ensayos que no recibieron tratamiento no demostró ser estadísticamente significativo.

Cambio en la hemoglobina



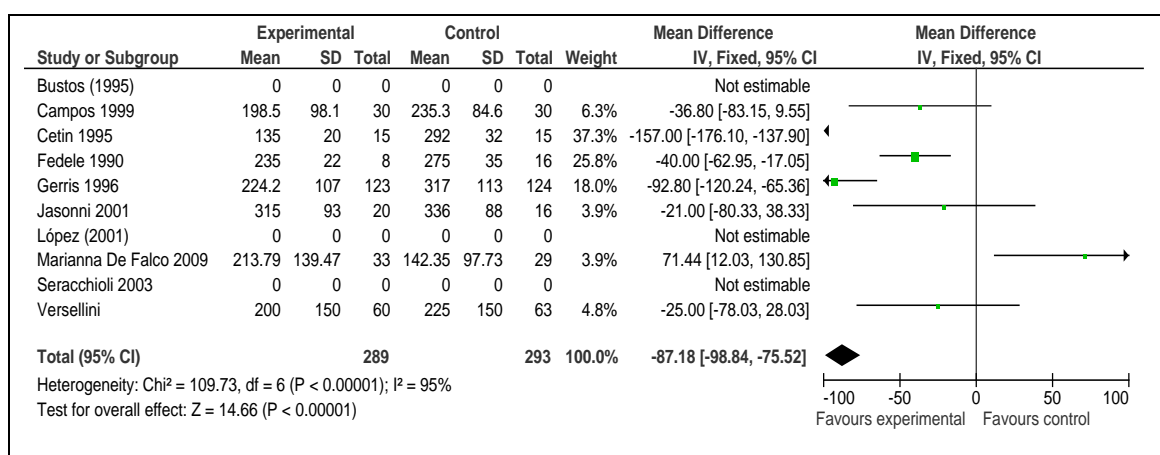
La hemoglobina preoperatoria aumentó significativamente después del tratamiento con análogos GnRH en comparación con ningún tratamiento (para los ensayos de placebo y ningún tratamiento combinados, DMP = 4,58 g/dl, IC del 95%: 4,71 a -4,45).

Duración de la cirugía



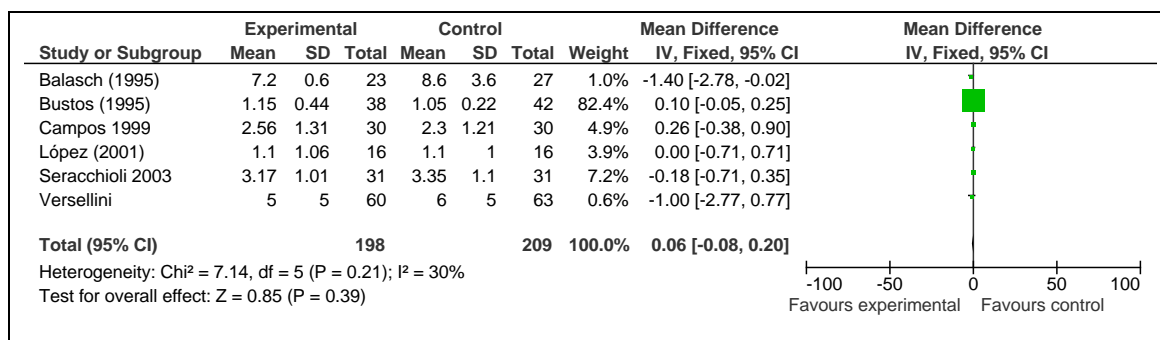
La duración de la cirugía no difirió entre grupos de tratamiento.

Pérdida sanguínea



La pérdida sanguínea se redujo significativamente en el grupo tratado con análogos de GnRH en ambos tipos de ensayos para la histerectomía (DMP = -87.18 ml, IC del 95%: -98.84 a -75.52) y los ensayos de ningún tratamiento para la miomectomía (ensayos combinados, DMP = -67.5 ml).

Duración de la estancia hospitalaria



No se encontraron diferencias significativas en la duración de la estancia hospitalaria para los pacientes tratados con análogos de GnRH en comparación con las pacientes del grupo de ningún tratamiento después de la histerectomía.

Tabla No. 2
Principales resultados de los ensayos clínicos

Referencias	Study type	Intervenciones	Volumen uterino (ml)	Volumen del fibroma (ml)	Hb (gr/dl)	Pérdida de sangre (ml)	Tiempo operatorio (min)	Transfusiones sanguíneas	Sintomatología pérvica	Estancia hospitalaria	Tipo de Inseminación (Planmenetiel)
Balascín (1995)	Paralelo (8 semanas)	Gr: (Decapeptyl 3.75mg IM c/4 sem por 2 Inyecciones) N: 23 Pre - TRATAMIENTO Pre - OPERATORIO Control: Sin tratamiento N: 27 Pre - OPERATORIO	512 ± 267 340 ± 180 583 ± 349	Volumen uterino fue significativamente menor en los casos de histerectomía inmediata (controles)	11.2 ± 1.5 12.1 ± 1.5 12.1 ± 1.1	No refiere el artículo	No refiere el artículo	Ningun paciente requirió transfusión intraoperatoria o postoperatoria	No refiere el artículo	7.2 ± 0.6 8.6 ± 3.6	11 5
Busto (1995)	Paralelo (3 m)	Gr: Acetato de nafarelin IN spray 200ug BID x 3 mes N:13 Pre - TRATAMIENTO Pre - OPERATORIO Control: Sin tratamiento N: 15 Pre - OPERATORIO	436.74 ±78.5 282.74 ±64.0 417.36 ±281.3	23.04 ± 2.79 27.53 ± 41.96 (p > 0.05) 22.66 ± 7.87	13.16 ± 2.39 14.66 ± 0.91 13.41 ± 1.79	No refiere el artículo	No refiere el artículo	No refiere el artículo	No refiere el artículo	No refiere el artículo	100% 64%

Camp o Sebas tiano 1999	Paralel (3 m)	G1: Decapeptyl 3.75mg IM c/ 28 d. x3 mes N:30 Pre - TRATAMIENTO Pre - OPERATORIO Control. Sin tratamiento N:30 Pre - OPERATORIO	No refiere el artículo	5.03 ±1.98 4.7 ±1.65	No refiere el artículo	No refiere el artículo	198.5 498.1 235.3±84. 6 Esta diferencia no fue estadística mente significativa	157.3±74.61 112.33±54.71 (p = 0.01)	En ningún caso fue necesaria la transfusión de sangre.	No refiere el artículo	No refiere el artículo	2.55±1.31 2.30±1.21	No refiere el artículo
Celín 1995	Paralel (3 m)	G1: Buserelin IN 500ug/d en 3 dosis x 3 mes N:15 Pre - TRATAMIENTO Pre - OPERATORIO Control. Sin tratamiento N: 15 Pre - OPERATORIO	No refiere el artículo	174.3±25.4 82.4±14.6 192.2±32.6 (p <0.05).	No refiere el artículo	10.2±0.5 13.4±0.6 XXXXXXXX (p <0.05).	135±20 292±32 102 seg±35	87 seg ±45	No refiere el artículo	No refiere el artículo	No refiere el artículo	No refiere el artículo	No refiere el artículo
Fedel e 1990	Paralel (3 m)	G1: Buserelin IN: 1200ug/d x 3 mes N:8 Pre - TRATAMIENTO Pre - OPERATORIO Control. Sin tratamiento N: 16 Pre - OPERATORIO	No refiere el artículo	No refiere el artículo	No refiere el artículo	No refiere el artículo	235±22 275±35	98 92 Esta diferencia no fue estadística mente significativa	No refiere el artículo	No refiere el artículo	La exploración pélvica a los 6 meses no reveló anomalías en ningún paciente de ambos grupos.	No refiere el artículo	No refiere el artículo
Gerris 1996	Paralel (3 m)	G1: Goserelin SC 3.6mg mensualmente N:123 Pre - TRATAMIENTO Pre - OPERATORIO Control. Sin tratamiento N: 124 Pre - OPERATORIO	No refiere el artículo	93.2±160.9 156.3±189.7	12.18±1.64 12.53±1.62	224.20 317.00	70.15 73.94 La dificultad y duración de la operación no fueron significativa mente diferentes entre los grupos, aunque es más fácil en pacientes	70.15 73.94 La dificultad y duración de la operación no fueron significativa mente diferentes entre los grupos, aunque es más fácil en pacientes	No refiere el artículo	No refiere el artículo	2.2±1.5 2.2±1.6 (p <0.0001)	6.84 7.32 Estancia hospitalaria más corta para los tratados con Zoladex en comparación con los de cirugía sola. Y fue estadística mente	No refiere el artículo

Colan 1993	Paralelo (2 m)	G1: (Decapeptil) D-Trip LHRH 3.2mg IM. Mensualmente N:29 Pre - TRATAMIENTO Pre - OPERATORIO Control: Sin tratamiento N:24 Pre - OPERATORIO	560 380 528	No refiere el artículo	No hubo diferencias significativas entre el grupo de estudio y el grupo control	La pérdida de sangre intraoperat oria fue significativ amente menor en el grupo de estudio en comparaci ón con el grupo control, tanto en la TAH y los pacientes con miomecto mia.	que recibieron Zoladex La duración de la cirugía fue más corto para los pacientes en el grupo de estudio que para los del grupo control.	No se observaron diferencias significativas entre los grupos estudio y control en la necesidad de transfusión de sangre	No refiere el artículo	significativo (p<0,016). No hubo diferencias significativas entre los grupos en la duración de la hospitalizaci ón.	No refiere el artículo
Stovall 1994	Paralelo (2 m)	G1A: Ac. leuprolida N:45 Pre - TRATAMIENTO Pre - OPERATORIO Control: Sin tratamiento N:45 Pre - OPERATORIO Grupos B: recibió GnRH Grupos A: Solo cirugía	920,2±360 570±230 920,2±360 Después del tratamiento con GnRH los pacientes en el grupo B tenía una reducción significativa en el tamaño uterino documentad os tanto por la exploración física (15,8 a 11,7 tamaño en semanas de gestación, p <0,05) y la	No refiere el artículo	Los pacientes en el grupo IB contaba con 148 ml de media inferior de pérdida de sangre operatorio que los pacientes en el grupo IA.	No hubo diferencia en el tiempo operatorio total entre los grupos IA y IB.	Los pacientes del grupo IB de menor estadía en el hospital en comparació n con los pacientes en el grupo IA (2,1 vs 4,7 días, p <0,05)	Los pacientes del grupo IB de menor estadía en el hospital en comparació n con los pacientes en el grupo IA (2,1 vs 4,7 días, p <0,05)	Los pacientes del grupo IB de menor estadía en el hospital en comparació n con los pacientes en el grupo IA (2,1 vs 4,7 días, p <0,05)	Los pacientes del grupo IB de menor estadía en el hospital en comparació n con los pacientes en el grupo IA (2,1 vs 4,7 días, p <0,05)	Los pacientes del grupo IB de menor estadía en el hospital en comparació n con los pacientes en el grupo IA (2,1 vs 4,7 días, p <0,05)

Referencias	Study type	Interventions	Volumen uterino (ml)	Volumen del mioma (ml)	Hemoglobina (gr/dl)	Pérdida sanguínea (ml)	Tiempo operatorio (min)	Trans. sanguíneas	Tipo de incisión (Pfannenstiel)	Estancia hospitalaria (día)
André Di Iorio	Paralelo (2 m)	GIA: Ac. leuprolida N:45 Pre - TRATAMIENTO Pre - OPERATORIO Control: Sin tratamiento N:45 Pre - OPERATORIO	ecografía (975.4 a 570.1 ml, p <0.005). 283.5±60.06 468.76±103.98		7.6±0.3 12.6±0.3 7.8±0.5 Ambos niveles de hemoglobina y de hierro mostraron una mejoría significativa (p < 0.05) en el grupo de estudio después de la administración de analgésicos de GnRH.					
Vercel Ilini 1996	Paralelo (12 weeks)	GI: intramuscular triptorelin depot Injections 3.75mg (Decapeptyl) monthly Control: none	417 (361-513) 270 (185-350) 400 (315-500)* P= 0.0001		11.1 [10-11.9] 13.2 [12.5-13.6] 11.4 [10-12.7]	200 [150-300] 225 [150-300] NS	90 [67.5-100] 95 [75-105] NS	0 0 NS		5 [5-6] 6 [5-6] NS
Campolo	Paralelo (6 weeks)	GI: Triptorelin, Decapeptyl 3.75 mg c/4 sem por 2 injections						0		

RESULTADOS DE EFICACIA Y SEGURIDAD

Complicaciones postoperatorias.

BALASH Juan

- Las complicaciones postoperatorias en el grupo casos: ocurrió en cuatro pacientes (17%) de la siguiente manera, tres infecciones urinarias y una pared abdominal y en 11 pacientes (40%) de los controles; tres hematoma pélvico, una de ellas requirió ingresos repetidos en el hospital y cirugía; tres de la pared abdominal, tres urinarios y una infección respiratoria, y una vaginal celulitis que requirió reingreso precoz y tratamiento con antibióticos.

SERACCHIOLI, R. (2003)

- Ninguna complicación postoperatoria ocurrió en el grupo A.

Incisión quirúrgica

BUSTOS López H

- La incisión quirúrgica fue Pfannenstiel en el 100% y 64% de los grupos de casos y testigo respectivamente.

GERRIS, J

- Catorce (11%) tenían una incisión mediana y 80 (64%) tuvieron transversal en los pacientes la cirugía sola, 34 (27%) y 72 (57%) tenían la línea media y las incisiones transversas, respectivamente.

Complicaciones postquirúrgica

BUSTOS López H

- La frecuencia de complicaciones postquirúrgicas fue mínima.

CAMPO SEBASTIANO

- Sólo dos pacientes presentaron fiebre post operatoria. Ambos fueron tratados con cefalosporinas (2 g / día) durante 5 días y fueron dados de alta en los días 5 y 6 operativos posteriores, respectivamente.

FEDELE Luigi

- Después de la operación, dos mujeres del grupo de busarelina y tres en el grupo de control desarrollaron fiebre de no más de 39 ° C, que respondieron al tratamiento antibiótico dentro de 4 días. El examen clínico a los 3 meses fue

negativo en todas las mujeres. La exploración pélvica a los 6 meses no reveló anomalías en ningún paciente de ambos grupos.

GOLÁN, A

- Seis se registraron complicaciones postoperatorias en el grupo de estudio: dos casos de infección de la herida se produjo en el subgrupo TAH, y cuatro casos de fiebre post-operatorio se produjo en el subgrupo de la miomectomía. Ocho casos presentaron complicaciones de la operación portuaria en el grupo control: una infección del tracto urinario y tres casos de fiebre post-operatoria en el subgrupo de la miomectomía. Los números eran demasiado pequeños y sin significación estadística.

DE LA MANZANARA, C. López Cano

- Complicaciones postoperatorias se produjo un (2%) en el grupo sin análogos LHRH, que resultó ser una infección del tracto urinario que se resolvió con tratamiento antibiótico.

VERCELLINI, Paolo (1998)

- Las complicaciones intra - o post-operativas se observaron en siete de las mujeres en el brazo del tratamiento médico pre-operativo después de la histerectomía vaginal en cuatro casos (morbilidad febril en uno, cistitis en dos y dehiscencia de la bóveda vaginal en uno), y en tres después de la cirugía abdominal (lesión inadvertida de la vejiga, el hematoma subfascial y hematoma subcutáneo, cada uno en un caso). Se produjeron complicaciones en tres pacientes en el brazo de cirugía inmediata, todos después de un procedimientos abdominal (lesión inadvertida de la vejiga; el hematoma subfascial y hematoma del ligamento infundibulopelvico, cada uno en un caso).

Transfusión sanguínea

CAMPO, Sebastiano

- En ningún caso fue necesaria la transfusión de sangre.

GOLÁN, A

- No se observaron diferencias significativas entre los grupos estudio y control en la necesidad de transfusión de sangre, sin embargo, como se esperaba, hubo una

diferencia significativa a este respecto entre los pacientes TAH y los pacientes con miomectomía, independientemente del grupo al que pertenecía (estudio o control).

STOVALL, Thomas G

- Dos pacientes en el grupo IA requirieron transfusión de sangre en el postoperatorio, mientras que ninguno de los pacientes asignados al azar a la previa GnRH requirió transfusión preoperatoria. Los pacientes del grupo IIA requirieron significativamente un número mayor de las transfusiones preoperatorias de concentrado de glóbulos rojos en comparación con los pacientes del grupo IIB. Sin embargo, no hubo diferencia entre los dos grupos con respecto al número de unidades de concentrados de glóbulos rojos transfundidos durante la operación o después de la operación.

CAMPO, Sebastiano (2004)

- Ningún paciente requirió de transfusión de sangre.

VERCELLINI, Paolo (1998)

- Ninguna transfusión se requirió en el perioperatorio.

SERACCHIOLI, R. (2003)

- Ningún paciente en el grupo A y tres en el grupo B requirieron de transfusión (no estadísticamente significativa debido a la muestra inadecuada).

Efectos Secundarios

CETIN M. Turan

- Los efectos secundarios más frecuentes fueron sofocos, dolor de cabeza, sequedad vaginal, disminución de la libido y fatiga. Todos los efectos secundarios fueron bien tolerados y tratamiento adicional no fue necesario en cualquiera de los casos.

FEDELE Luigi

- El tratamiento pre operatorio con busarelina fue completado en todos los pacientes y sin efectos secundarios graves observados. La amenorrea se estableció en todas las mujeres en un plazo de 6 semanas del inicio del tratamiento.

GERRIS, J

- Desencadenada eventos farmacológicos fueron reportados en ambos grupos, pero la incidencia como sería de esperarse fue mayor en los pacientes Zoladex: 96 (89%) tenían caliente enrojecida y 88 (81%) sudores nocturnos. Los retiros debido a los posibles eventos adversos ocurrieron en 7 pacientes (todos en el grupo de Zoladex), 3 con dolor de cabeza, 1 con los sofocos y los vómitos. Al interpretar los datos de eventos adversos se debe recordar, sin embargo, que los pacientes solo la cirugía-se encontraban en el estudio por un tiempo más corto que los pacientes Zoladex y así tienen menos oportunidades de experiencia y para informar sobre eventos adversos.

SERACCHIOLI, R. (2003)

- Cuatro casos de morbilidad febril (>38°C) se documentó en el grupo B.

FLIERMAN, P. A. (2004)

- Un total de 17 individuos de 19 (85%) informó un efecto adverso por lo menos. Sólo ocho de los individuos informaron los efectos adversos en el curso de las primeras tres semanas. La mayoría de los efectos colaterales ocurrió después de la semana tres. Frecuentemente se informaron rubores y dolor de cabeza la mayoría (en 75% y 45% de casos, respectivamente).

Morbilidad postoperatoria

BALASH Juan

- La diferencia entre los grupos respecto a la morbilidad postoperatoria casi alcanzó significación estadística ($p = 0,07$).

DISCUSIÓN

Esta revisión ha evaluado el efecto de los análogos de GnRH en un número importante de medidas de resultado preoperatorios, perioperatorios y postoperatorios tanto para la miomectomía como la histerectomía en el tratamiento quirúrgico de los fibromas uterinos.

Los resultados combinados de los ensayos con análogos de GnRH y controlados con ningún tratamiento indican firmemente que el uso de los análogos de GnRH están asociados con un aumento de la hemoglobina preoperatorio. Esto puede ser importante en las mujeres con menorragia y anemia graves.

El volumen uterino y del fibroma, a pesar de ser medido, se reduce de manera muy significativa mediante el uso de los análogos de GnRH. La diferencia de medias ponderada, cuando se combinan los datos de estos estudios, representa una reducción promedio del volumen uterino de 184 ml y esta reducción puede ser mayor en mujeres con un útero más grande. Aunque no se estratificó el tamaño en los ensayos, existe una sugerencia de que puede observarse una mayor reducción en las mujeres con fibromas más grandes.

Existen pruebas coherentes de que los análogos de GnRH se asocian con una mejoría del dolor pélvico y las puntuaciones de los síntomas. Estos cambios beneficiosos deben ponderarse contra la proporción significativa de mujeres que experimentan eventos adversos, relacionados con un hipostrogenismo, como la vaginitis y los sofocos, que pueden afectar el cumplimiento del tratamiento.

Una de las áreas más importantes de incertidumbre que estos estudios han intentado aclarar es si el uso de los análogos de GnRH realmente facilita la cirugía. Los parámetros como el tiempo de operación, la pérdida sanguínea total y la concentración de hemoglobina postoperatoria proporcionan un objetivo, aunque son una medida indirecta de dificultad operatoria. Los parámetros como la dificultad quirúrgica evaluada por el cirujano y el tipo de incisión utilizada pueden ser propensos al sesgo cuando se conoce la asignación del tratamiento.

La combinación de los datos de los ensayos con un brazo de tratamiento muestra que la hemorragia intraoperatoria se reduce en la histerectomía y la miomectomía.

Esta reducción de la hemorragia está asociado con una pequeña mejoría en los índices hematológicos postoperatorios, aunque no se han demostrado beneficios en cuanto a un

menor requerimiento de transfusión (esperado dado el número relativamente pequeño de mujeres incluidas en los ensayos que han evaluado estos parámetros). Los pocos ensayos que informaron del tiempo de operación (una medida indirecta razonable de dificultad operatoria) para la cirugía no han mostrado beneficios asociados con su uso.

La elección del enfoque quirúrgico (vaginal versus abdominal) y el tipo de incisión (mediana versus transversal) se alteran favorablemente con el uso de los análogos de GnRH en los estudios en los que se han informado, probablemente como consecuencia de la reducción del volumen uterino. Esto indica que estos agentes pueden ser útiles en el período preoperatorio para las mujeres a las que se les propone una histerectomía abdominal o una incisión mediana debido al tamaño uterino.

No hay datos disponibles para la miomectomía, en cuanto a dificultad operatoria y el tema de si los análogos de GnRH hacen que el proceso de “separación” de un fibroma sea difícil no ha sido respondido en estos ensayos.

El uso de análogos de GnRH no afecta a las tasas de complicaciones postoperatorias para la histerectomía y la miomectomía, tampoco existe una reducción de la duración de la estancia postoperatoria.

Otra pregunta sin respuesta es si los análogos de GnRH mejoran los resultados de fertilidad después de la miomectomía; Sólo un ensayo aleatorio pequeño ha abordado esta pregunta. Es probable que cualquier diferencia en las tasas de embarazo acumulativas después de la miomectomía sea pequeña, pero sería útil introducir datos de seguimiento sobre los resultados de fertilidad para las mujeres en estos ensayos y en ensayos futuros.

Ya que existen ventajas y desventajas claramente establecidas de los análogos de GnRH, es útil compararlos con otros pretratamientos. Una ventaja de la reducción uterina o del fibroma es la posibilidad que ofrece a las mujeres para obtener acceso a otros tipos de cirugía y beneficios tales como una cirugía más corta, menos hemorragia y tiempo de recuperación más corto.

Los análogos de GnRH pueden conllevar costes adicionales significativos al tratamiento quirúrgico de las mujeres con fibromas, pero todavía no se han producido datos del coste-efectividad de los datos aleatorios para justificar su uso.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Implicaciones para la práctica

Existen pruebas claras de los ensayos aleatorios que el uso de los análogos de GnRH están asociados con una reducción significativa del volumen uterino y el tamaño del fibroma. Los índices hematológicos se mejoran levemente y puede haber alguna reducción de la pérdida sanguínea intraoperatoria y el tiempo de operación. Sin embargo, no existen pruebas suficientes para apoyar el uso de agonistas de GnRH para todas las mujeres con fibromas que se someten a la histerectomía o la miomectomía.

Pueden recomendarse para uso preoperatorio en las mujeres con un útero muy agrandado, anemia preoperatoria o cuando se debe planificar una incisión mediana en lugar de transversal. Además, algunas mujeres que se someten a la histerectomía podrán beneficiarse con un procedimiento vaginal menos invasivo en lugar de un procedimiento abdominal.

Implicaciones para la investigación

Hasta la fecha, existen pocos datos cegados controlados con placebo que evalúen la dificultad operatoria, y los ensayos futuros deben ser cegados y considerar la posibilidad de evaluar la dificultad operatoria de una manera reproducible. Faltan datos de coste-efectividad en todos los ensayos publicados hasta la fecha, y dado el coste muy significativo de estos agentes, deben hacerse algunos intentos para incluir tales datos en ensayos futuros.

Las preguntas de si las perspectivas de recurrencia de fibromas aumentan después del uso de los análogos de GnRH y de si los resultados de fertilidad posteriores se mejoran mediante su uso deben evaluarse en futuros ensayos aleatorios.

AGRADECIMIENTOS

JUAN CARLOS

Agradezco a mi querida familia y amada esposa.

ALEXANDRA

Agradezco a mis padres que han sido y son los pilares fundamentales en el caminar de mi vida, a mis hermanos por su apoyo incondicional y a César por sus enseñanzas durante el postgrado.

DECLARACION DE CONFLICTOS

Los elaboradores de la revisión:

No tienen horarios, no otros miembros que conformen el grupo elaborador de la guía con los cuales pueda reunirse

No dispone de financiamiento para la investigación

No tiene empleo en una compañía farmacéutica como consultante o intereses económicos para dicha compañía.

No pertenece a ninguna empresa con fines de lucro.

NECESIDADES DE UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

La realización de la presente revisión sistemática es con el propósito de dar información actualizada sobre este tema de interés, para un mejor manejo por parte del personal de salud: médicos, obstetras, enfermeras, para una atención oportuna a las diferentes situaciones que se presentan durante el diario acontecer hospitalario, con el fin de evitar la aparición de complicaciones trans y post quirúrgicas, y así contribuir con una herramienta de medicina basada en la evidencia científica, y tener un mayor consenso para cada uno de los profesionales relacionados con esta especialidad

6. ANEXOS

Características de artículos incluidos

Estudio	Balasch 1995
Métodos	<p>Método de asignación aleatoria no se especifica.</p> <p>Centro de estudio individual con ecografista y el cirujano ciego.</p> <p>Número de mujeres asignadas al azar: n = 50.</p> <p>No informa retiradas</p> <p>No hizo ningún cálculo del tamaño del muestra.</p> <p>No informaron fuentes de financiación.</p>
Participantes	<p>Mujeres de 37 a 52 años de edad con fibromas uterinos y la reclamación de la menorragia o el dolor pélvico o presión reclutados en el Hospital Provincial de Barcelona, España.</p> <p>Criterios de inclusión: > = 12 fibromas semanas de gestación, no se sospecha de malignidad uterino o de ovario, endometriosis o enfermedad pélvica inflamatoria del examen clínico, ultrasonidos, condición general estable.</p>
Intervención	<p>Estudio: intramuscular Decapeptyl 3.75mg cada 4 semanas durante 2 inyecciones antes de histerectomía, n = 23</p> <p>Control: la histerectomía abdominal en 4 semanas de la aleatorización</p> <p>Duración: 8 semanas (grupo de tratamiento)</p>
Resultados	<p>La hemoglobina preoperatoria (g / dL)</p> <p>Hematocrito preoperatorio (%)</p> <p>Volumen uterino Pre-operatorio (ml)</p> <p>Duración de la cirugía</p> <p>Tipo de incisión</p> <p>La frecuencia de las transfusiones de sangre</p> <p>Duración de la estancia hospitalaria (días)</p> <p>Complicaciones postoperatorias</p>
Notas	<p>Los grupos no comparables al inicio del estudio (las mediciones del volumen uterino y de la hemoglobina antes del tratamiento y el hematocrito menor en el tratamiento que en el grupo control).</p>
Ocultamiento de la	B

asignación	
------------	--

Características de artículos incluidos

Studio	Bustos Lopez 1995
Métodos	<p>Método de aleatorización no se indica.</p> <p>El único centro, de grupos paralelos, doble ciego (investigador y asesor, no del paciente)</p> <p>Número de mujeres asignadas al azar: n = 28</p> <p>No hay informe de retiros</p> <p>No hay cálculo de la potencia a cabo</p> <p>Fuente de financiación: Syntex</p>
Participantes	<p>Las mujeres menores de 40 años de edad, con diagnóstico de fibroma uterino confirmado por examen clínico, ecografía y / o laparoscopia y con el deseo de preservar su fertilidad, fueron reclutados en la ciudad de México.</p> <p>Otros criterios de inclusión: el consentimiento informado, la biopsia de endometrio normal y la citología de cuello uterino</p> <p>Criterios de exclusión: mujeres con efectos secundarios intolerables, deseo de no continuar con el estudio y la sospecha de malignidad.</p>
Intervención	<p>Rx: 200 ug Nafarelin nasal spray bid antes de la miomectomía</p> <p>Control: No existe ningún tratamiento preoperatorio antes de la miomectomía</p> <p>Duración: 3 meses</p>
Resultados	<p>Volumen uterino Pre-operatorio (cc)</p> <p>Volumen de mioma preoperatoria (cc)</p> <p>La hemoglobina preoperatoria (g / dL)</p> <p>Tipo de incisión</p> <p>Sangre intraoperatoria pérdida (ml)</p>
Ocultamiento de la asignación	B

Características de artículos incluidos

Studio	Campo Sebastiano 1999
Métodos	<p>Aleatorización según un secuencia generada por ordenador, pero no hay una descripción de los intentos de ocultamiento de la asignación y el cegamiento no.</p> <p>Número de mujeres asignadas al azar: 60</p> <p>Número de mujeres analizadas: 60</p> <p>No hay cálculo de la potencia</p> <p>No informaron de fuentes de financiación.</p>
Participantes	<p>Las mujeres de 25 a 42 años seleccionados para miomectomía laparoscópica entre junio de 1993 y diciembre de 1996 en una clínica en Italia.</p> <p>Criterios de inclusión: presencia de miomas subserosos o intramurales sintomáticos, la presencia de miomas uterinos como la única explicación plausible para una historia de aborto recurrente o infertilidad.</p> <p>El diagnóstico por ecografía transvaginal indicado por los síntomas de los fibromas.</p> <p>Criterios de exclusión: mioma submucoso; miomas > 10 cm de diámetro, y las mujeres con más de 3 miomas > 4 cm de diámetro.</p>
Intervención	<p>Rx: Decapeptyl 3.75mg por vía intramuscular cada 28 días durante 3 meses antes de la cirugía.</p> <p>Control: No existe ningún tratamiento preoperatorio antes de la cirugía.</p> <p>Duración 3 meses.</p>
Resultados	<p>Duración de la cirugía (min)</p> <p>Complicaciones postoperatorias</p> <p>Tasa de transfusión de sangre</p> <p>Duración de la estancia hospitalaria (días)</p> <p>Tasa de fecundidad (número de embarazos)</p> <p>La pérdida de sangre (ml)</p>
Ocultamiento de la asignación	D

Estudio	Cetin 1995
----------------	-------------------

Métodos	<p>No se ha especificado el método de aleatorización y enmascaramiento.</p> <p>Número de mujeres asignadas al azar: 30.</p> <p>Número de mujeres analizadas: 30.</p> <p>No hay cálculo de la potencia informo.</p> <p>No informaron fuentes de financiación.</p>
Participantes	<p>Las mujeres con fibromas sintomáticos que asistieron a la Obstetricia y Ginecología Departamento de un hospital de Turquía.</p> <p>Criterios de inclusión: fibromas sintomáticos; ninguna otra patología.</p> <p>Diagnóstico confirmado por exámenes pélvicos, abdominales y ecográficos.</p> <p>Criterios de exclusión: ninguno declaró.</p> <p>Los síntomas principales fueron la infertilidad en 14 mujeres y 6 menorragia en las mujeres.</p>
Intervención	<p>Rx: Buserelina intranasal 900ugr/day en 3 dosis durante 3 meses.</p> <p>Control: No existe un tratamiento pre-operatorio.</p> <p>Duración: 3 meses.</p>
Resultados	<p>Volumen de miomas (cm³)</p> <p>La hemoglobina preoperatoria (g/dl)</p> <p>Duración de la cirugía (min)</p> <p>La pérdida de sangre (ml)</p> <p>Los efectos secundarios</p>
Ocultamiento de la asignación	D

Estudio	Fedele 1990
Métodos	<p>Aleatorización lista en una proporción de 1:2 sin cegamiento.</p> <p>Número de mujeres asignadas al azar: n = 24.</p> <p>No retiradas informo.</p> <p>No se hizo ningún cálculo poder.</p> <p>No informaron fuentes de financiación.</p>
Participantes	<p>Las mujeres de 24 a 38 años (media, 33,6) con síntomas de fibromas uterinos múltiples reclutados de una clínica en Milán, Italia. Los síntomas</p>

	predominantes fueron la infertilidad en 18 y 6 mujeres en la menorragia. No hay criterios de exclusión informo.
Intervención	Rx: buserelina intranasal 1200ug/day antes de la miomectomía, n = 8. Control: La cirugía inmediata miomectomía, n = 16. Duración: 3 meses
Resultados	Volumen uterino Pre-operatorio (ml) Duración de la acción (minutos) Pérdida de sangre intraoperatoria (ml) Los eventos adversos (determinada información no disponible de autor) Complicaciones febriles post-operatorio La recurrencia de los miomas a los 6 meses
Ocultamiento de la asignación	B

Estudio	Gerris 1996
Métodos	Método de aleatorización no se da. Multinacionales, estudio multicéntrico sin cegamiento. Número de mujeres asignadas al azar: n = 254. Los retiros de correos y la asignación al azar antes del tratamiento: n = 7 Las retiradas después del tratamiento y antes de la cirugía: n = 32 (20 del tratamiento de grupo debido a efectos secundarios, no 11 / dispuesto a continuar, un quiste de ovario, 1 perdieron durante el seguimiento 7; 12 de la cirugía único grupo-5 quieran o no puedan continuar, 3 perdieron durante el seguimiento, 1 síntomas de la menopausia, comenzó noretisterona 1, 2 operación no se pudo realizar). No hay cálculo de la potencia, pero el análisis hecho por intención de tratar. Fuente de financiación: Zeneca Pharmaceuticals.
Participantes	Las mujeres de más de 25 años reclutados en 6 clínicas u hospitales en 5 países. Los criterios de inclusión: mujeres premenopáusicas, el diagnóstico de fibromas uterinos benignos del ultrasonido, en espera de la histerectomía,

	<p>y sintomático sea, el nivel de hemoglobina < 12 g / dl o masa pélvica en 12 semanas de gestación.</p> <p>Criterios de exclusión: enfermedad embarazada o amamantando, concomitantes que justifiquen la exclusión, la terapia de hormonas sexuales en los 2 meses de entrada en el estudio.</p>
Intervención	<p>Rx: 3.6mg subcutánea goserelina mensuales antes de la histerectomía</p> <p>Control: No existe ningún tratamiento antes de la histerectomía</p> <p>Duración: 3 meses</p>
Resultados	<p>Volumen uterino Pre-operatorio (cc)</p> <p>El volumen del fibroma pre - operatorio(cc)</p> <p>La hemoglobina preoperatoria (g / dl)</p> <p>Hematócrito preoperatorios (%)</p> <p>Los síntomas pélvicos (puntuación)</p> <p>debido a eventos adversos Retiro</p> <p>Hemoglobina post-operatoria (g / dl)</p> <p>Hematocrito post-operatorio (%)</p> <p>Pérdida de sangre intraoperatoria (MLS)</p> <p>Duración de la cirugía (min)</p> <p>Grado de dificultad de la operación</p> <p>La frecuencia de las transfusiones de sangre</p> <p>Duración de la estancia hospitalaria (días)</p> <p>Tipo de incisión dispositiva</p>
Notas	<p>2 pacientes asignados al azar a Zoladex había cirugía sola y 3 pacientes asignados al azar a cirugía sola había Zoladex.</p> <p>Los resultados considerados en esta revisión se fibroma uterino y volumen, puntuación de los síntomas de la pelvis, la tasa de transfusión, la dificultad de la cirugía, el tipo de incisión y abandono debido a eventos adversos. Para todos los otros resultados, los datos eran inadecuados.</p>
Ocultamiento de la asignación	B

Studio	Golan 1993
---------------	-------------------

Métodos	<p>Método de aleatorización y enmascaramiento no se indica ninguna.</p> <p>Número de mujeres asignadas al azar: n = 53.</p> <p>No retiradas informo.</p> <p>No hay cálculo de la potencia.</p> <p>No informaron fuentes de financiación.</p>
Participantes	<p>Las mujeres con sintomatología relacionada con fibromas uterinos contratación del centro médico en Israel. No incluir otros específicos y criterios de exclusión especificados aunque todos los úteros fueron al menos del tamaño de 12 semanas de gestación.</p>
Intervenciones	<p>Rx: intramuscular D-Trp LHRH 3.2mg microcápsulas (Decapeptyl) mensuales antes de la cirugía (histerectomía, n = 17; miomectomía, n = 12).</p> <p>Control de la histerectomía: Sin el tratamiento preoperatorio (n = 15; miomectomía, n = 9).</p> <p>Duración: 2 meses</p>
Resultados	<p>El volumen uterino preoperatoria (MLS) para todos los pacientes.</p> <p>Todos los otros resultados por separado para la histerectomía y la miomectomía pacientes.</p> <p>La hemoglobina preoperatoria (g / dl)</p> <p>Duración de la intervención (min)</p> <p>Pérdida de sangre intraoperatoria (ml)</p> <p>La frecuencia de las transfusiones de sangre</p> <p>Duración de la estancia hospitalaria (días)</p> <p>Complicaciones postoperatorias</p>
Notas	<p>Cada grupo de tratamiento tuvieron una combinación de la histerectomía y la miomectomía la cirugía.</p>
Ocultamiento de la asignación	<p>B</p>

Estudio	Stovall 1994
Métodos	<p>Aleatorización generada por ordenador por tabla de números aleatorios sin cegamiento.</p>

	<p>Número de mujeres asignadas al azar: n = 150 (en 1994 el estudio).</p> <p>N retiradas informo.</p> <p>Ningún cálculo poder hizo.</p> <p>Fuente de financiación: TAP Pharmaceuticals Inc (en parte).</p>
Participantes	<p>Las mujeres premenopáusicas de entre 29 a 51 con los fibromas uterinos sintomáticos programados para someterse a una histerectomía fueron reclutados en Tennessee, EE.UU..</p> <p>Criterios de inclusión: Criterios de inclusión: <30mIU/ml FSH, prueba negativa de embarazo en orina, la presencia de fibromas> = 14 semanas de gestación en la exploración pélvica, la falta de calcificación en la ecografía del útero, los síntomas de sangrado vaginal mayor, dolor o presión, no hay pruebas de tumor maligno de ovario o útero de examen de la pelvis o la ecografía, las características benignas del endometrio histológico del endometrio donde las muestras se indica y normal características citológicas del cuello uterino.</p> <p>No hay criterios específicos de exclusión fueron reportados.</p>
Intervenciones	<p>Rx 1: Cualquiera de acetato de leuprolida 0,5 mg por vía subcutánea o intramuscular de depósito al día de acetato de leuprolide 3.75mg mensuales antes de la histerectomía.</p> <p>Control: sin tratamiento pre-operatorio antes de la histerectomía.</p> <p>Duración: 2 meses (grupo único tratamiento).</p>
Resultados	<p>Tamaño uterino preoperatorio (semana gestacional)</p> <p>El volumen uterino preoperatoria (ml) medido por ecografía</p> <p>Duración de la cirugía (min)</p> <p>Pérdida de sangre intraoperatoria (ml)</p> <p>Complicaciones postoperatorias</p> <p>La frecuencia de las transfusiones de sangre</p> <p>Duración de la estancia hospitalaria (días)</p> <p>Proporción sometidos vaginal en lugar de la histerectomía abdominal</p> <p>la hemoglobina preoperatoria y postoperatoria y el hematocrito (de menor número de pacientes en 1991 estudio)</p>
Notas	<p>Autor contacto para obtener información adicional, pero no recibió</p>

	<p>respuesta.</p> <p>El análisis de subgrupos realizado en dos tratamientos por separado y los grupos de control: las mujeres con el tamaño uterino 14-18 semanas de gestación y las mujeres con el tamaño uterino > 18 semanas de gestación. Histerectomía vaginal intentarse si móviles útero y <= 14 semanas de gestación.</p> <p>Los participantes del estudio a principios de 1991, un subgrupo de un estudio posterior en 1994 y los parámetros hematológicos proporcionan sólo para el subgrupo este de la mujer.</p>
Ocultamiento de la asignación	A

Estudio	Di Lieto
Métodos	<p>Método de asignación al azar no consta.</p> <p>Número de mujeres asignadas al azar: n =</p> <p>No informa retiradas</p> <p>No hizo ningún cálculo de poder.</p> <p>No informaron fuentes de financiación.</p>
Participantes	<p>31 mujeres premenopáusicas sufriendo de menorragias por leiomioma uterino referidas del Departamento de la ciencia obstétrica ginecológica y urológica y la medicina reproductiva de la Universidad "Federico II" de Nápoles.</p>
Intervención	<p>Rx: 3.75mg Acetato de Leuprolide en 3 inyecciones subcutáneas mensuales, que comienza dentro de los primeros 7 días del ciclo menstrual, sino que se sometieron a una cirugía uterina después de 3 semanas como máximo a partir del final de la terapia.</p> <p>N= 31.</p> <p>Control: 55 mujeres premenopáusicas</p> <p>Duración: 3 meses (grupo de tratamiento)</p>
Resultados	<p>Hemoglobina (g/dl) al ingreso, después de la terapia, después de la cirugía.</p> <p>Niveles de hierro plasmático (ug/dl) al ingreso, después de la terapia, después de la cirugía.</p>

Ocultamiento de la asignación	
-------------------------------	--

Studio	Vercellini 1998
Métodos	<p>Método de asignación al azar por la computadora secuencias generadas al azar estratificada por centro con numeradas consecutivamente sobres cerrados opacos.</p> <p>Estudio multicéntrico con cegamiento simple.</p> <p>Número de mujeres asignadas al azar: n = 127.</p> <p>Número de retiros: n = 4 (2 en cada grupo, uno que se negó el tratamiento, una por motivos personales no médicos, debido a la menopausia uno y uno que decidió someterse a una operación en otro hospital).</p> <p>cálculo de potencia para el tamaño de la muestra realizado y el análisis por intención de tratar.</p> <p>Fuente de financiación no se reportan.</p>
Participantes	<p>Las mujeres premenopáusicas con una edad promedio 46 años (rango 43-48) fueron reclutados de 4 centros italiana especializada en la cirugía vaginal.</p> <p>Criterios de inclusión: premenopáusicas (FSH <30 mUI / ml), los fibromas sintomáticos que requieren histerectomía, el volumen uterino de 12 a 16 semanas de gestación, el útero móviles con un volumen de 380-680ml en la ecografía, la accesibilidad vaginal normal, no se detectaron tumores anexiales en la práctica clínica y la ecografía.</p> <p>Criterios de exclusión: la incertidumbre acerca de futuros embarazos, el uso de agonistas de la GnRH en los últimos 6 meses, anteriores intervenciones pélvico con la excepción de la operación cesárea, enfermedad inflamatoria pélvica o endometriosis, la incontinencia urinaria de esfuerzo, moderada o grave prolapso genital, trastornos de la coagulación, inestabilidad de las condiciones generales .</p>
Intervenciones	<p>Rx: intramuscular triptorelina inyecciones depot 3.75mg (Decapeptyl) mensuales antes de la histerectomía</p> <p>Control: La cirugía inmediata (histerectomía)</p>

	Duración: 3 meses.
Resultados	<p>El volumen uterino preoperatoria (MLS)</p> <p>Duración de la cirugía (min)</p> <p>sangre intraoperatoria pérdida (MLS)</p> <p>Grado de dificultad de la cirugía</p> <p>La frecuencia de las transfusiones de sangre</p> <p>Proporción sometidos vaginal en lugar de la histerectomía abdominal</p> <p>Complicaciones postoperatorias</p> <p>hemoglobina post-operatoria (g / dL)</p> <p>hematocrito post-operatorio (%)</p> <p>La satisfacción del paciente (no incluidos en la revisión)</p>
Notas	La histerectomía fue tanto por la vía vaginal y abdominal, pero los datos no proporcionan por separado para estos grupos de análisis no tan separados posible.
Ocultamiento de la asignación	A

Estudio	Campo 2005
Métodos	<p>No hay aleatorización del tratamiento y se trata de pacientes consecutivos. (Cohorte retrospectiva)</p> <p>Número de mujeres estudiadas: n = 80.</p> <p>No hay cálculo de la potencia informó. N informaron fuentes de financiación.</p>
Participantes	<p>Ochenta pacientes premenopáusicas consecutivos fueron sometidos a miomectomía histeroscópica en el Departamento de Obstetricia Ginecología de anuncios, la Universidad Católica del Sagrado Corazón, Roma, Italia. En todos los pacientes, el diagnóstico se realizó en la ecografía transvaginal y se confirmó en la histeroscopia diagnóstica. el diámetro de los miomas se midió por medio de ultrasonography transvaginal antes de cualquier tratamiento médico.</p> <p>42 Pacientes no recibieron Ningun Tipo de Tratamiento preoperatorio y</p>

	<p>En Su Caso la Cirugía FUE realizada en la Fase Temprana del proliferativa ciclo menstrual Grupo A</p> <p>38 Pacientes sometidas habian Sido una Terapia de aGnRH Por 2 meses (decapeptil triptorelina 3,75) "antes" de la Cirugía. Grupo B</p>
Intervenciones	<p>Rx: GnRH analog (triptorelin, Decapeptyl 3.75 mg.) intramuscularly for 2 months</p> <p>Control: No pre – operative treatment prior to myomectomy Duration: 2 months</p> <p>Luego realizaron miomectomia histeroscopica por un cirujano Senior; totalmente anestesiada usando un resectoscopio rígido de cero grados marca store con una asa leep, se distendió la cavidad uterina con solución estéril a una presión de 80 mmHg.</p> <p>All patient were asked to undergo a gynecologic examination and a pelvic ultrasound at Hysteroscopy.</p> <p>Todos los procedimientos se realizaron en una sola sesión quirúrgica</p>
Resultados	<p>El tiempo quirúrgico (minutos), el tiempo de recuperación (días), y las complicaciones ocurrencia fueron considerados como resultados a corto plazo. (Intraoperatoria perforación del útero, hemorragias, sobrecarga de líquidos, transfusión de sangre).</p> <p>Todos los pacientes fueron sometidos a un examen ginecológico a los 6, 12 y 24 meses después de la miomectomia histeroscopica.</p> <p>Un seguimiento de 24 meses hasta se llevó a cabo a fin de evaluar los resultados a largo plazo, como sangrado uterino anormal recurrencia, la recurrencia miomas (diagnosticado y EE.UU. Por transvaginal Confirmado Por histeroscopia Diagnóstica), y la necesidad de repetir la cirugía</p>
Notas	<p>Los grupos son comparables a la línea de base con respecto a edad, embarazo previo, sangrado uterino anormal, numero de miomas resecados, incluso el diámetro de los miomas fue similar.</p>
Ocultamiento de la	

asignación	
------------	--

Estudio	Chun – Chieh Chia 2006
Métodos	<p>Aleatorización por alternancia</p> <p>Número de mujeres incluidas en este estudio: n = 25.</p> <p>Retiros: 4</p> <p>No hay cálculo de la potencia informó.</p> <p>No informaron fuentes de financiación.</p>
Participantes	Veinticinco pacientes con fibromas uterinos, con o sin síntomas y signos clínicos, para este estudio prospectivo.
Intervenciones	<p>Rx: dos dosis consecutivas, separadas por 4 semanas, de una inyección subcutánea de 3,75 mg. leuprorelina acetato (depósito Leuplin, un GnRHa).</p> <p>Control: La cirugía inmediata</p> <p>Duración: 2 meses</p>
Resultados	<p>La media de disminución del volumen de los fibromas (mm³)</p> <p>La media de disminución en el volumen uterino (mm³)</p> <p>Patrones de Flujo sanguíneo:</p> <p>Índice de vascularización (VI)</p> <p>Índice de Flujo (FI)</p> <p>Índice de Flujo - vascularización (VFI)</p> <p>Flujo de sangre arterial uterina indicado Por El Índice de pulsatibilidad (IP) y Por El Índice de Resistencia (IR)</p>
Ocultamiento de la asignación	

Estudio	Mariana de Falco 2009
Métodos	Lista de aleatorización preparada antes de comenzar el estudio
Participantes	Mujeres premenopausicas con fibromas uterinos reclutados en el Departamento de Ginecología y Obstetricia “Federico II”.

	<p>Criterios de inclusión: fibromas \geq 12 semanas de gestación, no se sospecha de malignidad uterino o de ovario, endometriosis o enfermedad pélvica inflamatoria del examen clínico, ultrasonidos, condición general estable</p>
Intervención	<p>G1: GnRH Triptorelin depot 3.75 mg c/4sem por 3 injections G2: Control</p>
Resultados	<p>La hemoglobina preoperatoria (g / dL) Hematocrito preoperatorio (%) Volumen uterino Pre-operatorio (ml) Duración de la cirugía Tipo de incisión La frecuencia de las transfusiones de sangre Duración de la estancia hospitalaria (días) Complicaciones postoperatorias</p>
Notas	<p>Los grupos comparables al inicio del estudio</p>
Ocultamiento de la asignación	<p>B</p>

Estudio	C. López de la Manzanara Cano 2001
Métodos	<p>Aleatorizado Número de mujeres: n = 32 Retiros: 0 No hay cálculo de la potencia informo. No informaron fuentes de financiación.</p>
Participantes	<p>Mujeres con diagnostico de enfermedad intracavitaria realizado por US endovaginal e histeroscopia diagnóstica ambulatoria No hay criterios específicos de inclusión o exclusión informo.</p>
Intervenciones	<p>Rx: Agonistas LHRH depot (goserelina) a dosis de 3,6 mg/4 semanas por vía subcutánea 2 meses antes de la cirugía a las mujeres que fueron intervenidas en los años impares. n= 17</p>

	Control: No tratamiento preoperatorio a las mujeres intervenidas en los años pares. n=31 Duración: 2 meses
Resultados	Tiempo quirúrgico (min) Resultados clínicos: menstruación, dismenorrea (%) Numero de miomas Tamaño (mm)
Ocultamiento de la asignación	

Estudio	Seracchioli 2006
Métodos	<p>Ensayo clínico aleatorizado, prospectivo (Canadian Fuerza de Tareas de clasificación I).</p> <p>Número de mujeres: n = 62.</p> <p>Ninguna retirada.</p> <p>No informaron que hay cálculo de la potencia.</p> <p>No informaron fuentes de financiación.</p>
Participantes	<p>Sesenta y dos mujeres con miomas uterinos sintomáticos (tamaño de 16 a 20 semanas)</p> <p>Los criterios de inclusión: el volumen uterino entre 16 y 20 weeks'gestation, asence de patologías pélvica (prolapso, la relajación del suelo pélvico, la incontinencia de esfuerzo, las masas anexiales), y sin tratamiento con agonistas de la GnRH o los progestágenos o danazol en los últimos 6 meses.</p> <p>Criterios de exclusión: pacientes en condiciones médicas que requieran monitoreo hospital (diabetes mellitus, enfermedades del corazón), si se habían sometido a cirugía abdominal que requiere laparotomía longitudinal, o si tenían contraindicaciones absolutas para la cirugía laparoscópica.</p>
Intervenciones	<p>Rx: inyección de triptorelina depot (Decapeptyl 11,25 mg), empezando en la fase luteal media, tres meses antes de la cirugía (grupo A)</p> <p>Control: No existe ningún tratamiento antes de la cirugía (grupo B)</p> <p>Duración: 3 meses</p>
Resultados	<p>Hemogloin preoperatoria (g / dl)</p> <p>Hematócrito preoperatorios (%)</p> <p>Las variables evaluadas para cada paciente fueron:</p> <p>La media de tiempo de funcionamiento de la incisión de la piel y neumoperitoneo al cierre</p> <p>La media de volumen y peso del útero</p> <p>La pérdida de hemoglobina medido el segundo día después de la cirugía</p> <p>Morbilidad febril (temperatura > 38 ° C. o más alto en dos mediciones consecutivas de al menos 6 horas de diferencia, con exclusión de las</p>

	<p>primeras 24 horas).</p> <p>La estancia media hospitalaria en términos de horas de hospitalización después de la cirugía.</p> <p>Antes del alta, los pacientes tenían que tolerar una dieta normal, ser capaz de vestirse, movilizarse libremente, se analgésico libre, y estar convencido de que podían valerse por sí mismos.</p>
Ocultamiento de la asignación	

Los criterios para juzgar el riesgo de sesgo

Characteristics of included studies

Estudio	P.A. Flierman, 2005
Métodos	<p>Prospectivo, aleatorizado y abierto,</p> <p>Número de mujeres: n = 20.</p> <p>Retiros: 1</p> <p>No hay cálculo de la potencia informó.</p> <p>Si la fuente de financiación informó: NV</p> <p>Organon, Oss los Países Bajos.</p>
Participantes	<p>Las mujeres premenopáusicas con fibromas sintomáticos, que fueron programados para cirugía.</p> <p>Criterios de inclusión: mujeres con leiomiomas uterinos sintomáticos, que requirieron una intervención quirúrgica</p>
Intervenciones	<p>Rx: Antagonista de GnRH ganirelix (Orgalutran, Antagon) 2mg/día.</p> <p>Subcutanea</p> <p>Control: No existe ningún tratamiento antes de la cirugía</p> <p>Duración: 3 meses (12 semanas como máximo)</p>
Resultados	Reducción de tamaño del leiomioma

	La reducción del tamaño uterino Tiempo para la reducción máxima
Ocultamiento de la asignación	

Estudio	Jasonni 2001
Métodos	Método de asignación aleatoria no se especifica. Centro de estudio individual con ecografista y el cirujano ciego. Número de mujeres asignadas al azar: n = 36. No informa retiradas No hizo ningún cálculo del tamaño del muestra. No informaron fuentes de financiación.
Participantes	Mujeres de 37 a 52 años de edad con fibromas uterinos y la reclamación de la menorragia o el dolor pélvico o presión reclutados Criterios de inclusión: > = 12 fibromas semanas de gestación, no se sospecha de malignidad uterino o de ovario, endometriosis o enfermedad pélvica inflamatoria del examen clínico, ultrasonidos, condición general estable.
Intervención	Estudio: G1: GnRH Leuprolide c/4 sem por 6 injections G2: LA c/mes por 4 N 16 Control: la histerectomía abdominal en 4 semanas de la aleatorización Duración: 24 semanas (grupo de tratamiento)
Resultados	La hemoglobina preoperatoria (g / dL) Hematocrito preoperatorio (%) Volumen uterino Pre-operatorio (ml) Duración de la cirugía Tipo de incisión La frecuencia de las transfusiones de sangre Duración de la estancia hospitalaria (días) Complicaciones postoperatorias
Notas	Los grupos no comparables al inicio del estudio (las mediciones del volumen uterino y de la hemoglobina antes del tratamiento y el hematocrito menor en el tratamiento que en el grupo control).

Ocultamiento de la asignación	B
-------------------------------	---

Estudio	Muneyyirci 2007
Métodos	Método de asignación aleatoria no se especifica. Centro de estudio individual con ecografista y el cirujano ciego. Número de mujeres asignadas al azar: n = 50. No informa retiradas No hizo ningún cálculo del tamaño del muestra. No informaron fuentes de financiación.
Participantes	Mujeres de 37 a 52 años de edad con fibromas uterinos y la reclamación de la menorragia o el dolor pélvico o presión reclutados Criterios de inclusión: > = 12 fibromas semanas de gestación, no se sospecha de malignidad uterino o de ovario, endometriosis o enfermedad pélvica inflamatoria del examen clínico, ultrasonidos, condición general estable.
Intervención	Estudio: G1: GnRH Goserelin 10.8 mg N 54 Control: la histerectomía abdominal en 4 semanas de la aleatorización Duración: 12 semanas (grupo de tratamiento)
Resultados	La hemoglobina preoperatoria (g / dL) Hematocrito preoperatorio (%) Volumen uterino Pre-operatorio (ml) Duración de la cirugía Tipo de incisión La frecuencia de las transfusiones de sangre Duración de la estancia hospitalaria (días) Complicaciones postoperatorias
Notas	Los grupos no comparables al inicio del estudio (las mediciones del volumen uterino y de la hemoglobina antes del tratamiento y el hematocrito menor en el tratamiento que en el grupo control).
Ocultamiento de la asignación	B

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

¹ CABERO ROURA, Luis. Tratado de Ginecología, Obstetricia y Medicina de la Reproducción. Tomo 2. Madrid – España 2003.

² Wallach EE. Te Linde's Operative Gynaecology. In: Thompson JD, Rock JA, editor(s). Te Linde's Operative Gynaecology 7th Edition. Philadelphia: Lippincott, 1992.

³ Vessey MP, Villard-Mackintosh L, McPherson K, Coulter A, Yeates D. The epidemiology of hysterectomy: findings in a large cohort study. Br J Obstet Gynaecol 1992;99:402-440.

⁴ Instituto Nacional de Estadísticas y Censos, anuario de estadísticas Hospitalarias, Camas y Egresos, MORBILIDAD – INEC 2007.

⁵ Meniru GI, Wasdahl D, Onuora CO, Hecht BR, Hopkins MP. Vaginal leiomyoma co-existing with broad ligament and multiple uterine leiomyomas. Archives of Gynaecology & Obstetrics 2001;265(2):105-7.

⁶ Lethaby A, Vollenhoven B. Fibroids. Clinical Evidence 2002;14(8):1666-78.

⁷ Luoto R, Kaprio J, Rutanen EM, Taipale P, Perola M, Koskenvuo M. Heritability and risk factors of uterine fibroids - the Finnish Twin Cohort study. Maturitas 2000;37(1):15-26.

⁸ Hart R, Khalaf Y, Yeong CT, Seed P, Taylor A, Braude P. A prospective controlled study of the effect of intramural fibroids on the outcome of assisted conception. *Human Reproduction* 2001;16(11):2411-7.

⁹ Friedman AJ, Lobel SM, Rein MS, Barbieri RL. Efficacy and safety considerations in women with uterine leiomyomas treated with gonadotrophin-releasing hormone agonists: the estrogen window hypothesis. *Am J Obstet Gynaecol* 1990;163:1114-1119.

¹⁰ Vollenhoven BJ, Pearce P, Herington AC, Healy DL. Steroid receptor binding and messenger RNA expression in fibroids from untreated and gonadotrophin-releasing hormone agonist pretreated women. *Clin Endocrinol* 1994;40(4):537-544.

¹¹ Gentry CC, Okolo SO, Fong LF, Crow JC, Maclean AB, Perrett CW. Quantification of vascular endothelial growth factor-A in leiomyomas and adjacent myometrium. *Clinical Science (London)* 2001;101(6):691-5.

¹² Dutertre Martín, Smith C. Molecular Mechanisms of Selective Estrogen Receptor Modulator (SERM) Action. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2000;295(2):431-7.

¹³ West CP, Lumsden MA, Baird DT. Goserelin (Zoladex) in the treatment of fibroids. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99(Suppl 7):27-30.

¹⁴ Stovall TG, Ling FW, Henry LC, Woodruff MR. A randomized trial evaluating leuprolide acetate before hysterectomy as a treatment for leiomyomas. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:1420-1425.

¹⁵ Broder MS, Kanouse DE, Mittman BS, Bernstein SJ. The appropriateness of recommendations for hysterectomy in Southern California. *Obstetrics and Gynaecology* 2000;95(2):199-205.

¹⁶ National Centre for Health Statistics. Ambulatory and Inpatient Procedures in the United States, 1996. Hyattsville, Maryland: Public Health Service 1998; DHSS Publication No (PHS) :99-1710.

¹⁷ Garry R, Fountain J, Mason S, Hawe J, Napp V, Abbott J, et al. The eVALuate study: two parallel randomised trials, one comparing laparoscopic with abdominal hysterectomy, the other comparing laparoscopic with vaginal hysterectomy. *BMJ* 2004;328(7432):129.

¹⁸ Guarnaccia MM, Rein MS. Traditional surgical approaches to uterine fibroids: abdominal myomectomy and hysterectomy. *Clinical Obstetrics & Gynecology* 2001;44(2):385-400.

¹⁹ Fernandez H, Sefrioui O, Virelizier C, Gervaise A, Gomel V, Frydman R. Hysteroscopic resection of submucosal myomas in patients with infertility. *Human Reproduction* 2001;16(7):1489-92.

²⁰ Benson CB, Chow JS, Chang-Lee W, Hill JA, Doubilet PM. Outcome of pregnancies in women with uterine leiomyomas identified by sonography in the first trimester. *Journal of Clinical Ultrasound* 2001;29(5):261-4

²¹ Pritts EA. Fibroids and infertility: A systematic review of the evidence. *Obstetrical & Gynecological Survey* 2001;56(8):483-91.

²² Rossetti A, Sizzi O, Soranna L, Lanzone A. Fertility outcome: long term results after laparoscopic myomectomy. *Gynaecological Endocrinology* 2001;15:129-34.

²³ Ankum WM, Reekers JA. Embolization of uterine artery: a new treatment for uterine myomas [Embolisatie van de a uterina: een nieuwe behandeling bij uterus myomatosisus]. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 2001;145(16):765-9.

²⁴ Lumsden MA. Embolization versus myomectomy versus hysterectomy: which is the best, when?. *Human Reproduction* 2002;17(2):253-9.

²⁵ Godfrey CD, Zbella EA. Uterine necrosis after uterine artery embolization for leiomyoma. *Obstetrics and Gynecology* 2001;98(5 pt 2):950-2

²⁶ Lumsden MA. Embolization versus myomectomy versus hysterectomy: which is the best, when?. *Human Reproduction* 2002;17(2):253-9.

²⁷ Gupta JK, Sinha AS, Lumsden MA, Hickey M. Uterine artery embolisation for fibroids. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006.Oxford: Wiley;(1).

²⁸ Goldberg J, Pereira L, Berghella V. Pregnancy after uterine artery embolization. *Obstetrics and Gynecology* 2002;100(5):869-72.

²⁹ Cooper JM, Brady RM. Intraoperative and early postoperative complications of operative hysteroscopy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2000;27:347-366.

³⁰ Celik H, Sapmaz E. Use of a single preoperative dose of misoprostol is efficacious for patients who undergo abdominal myomectomy. *Fertility and Sterility* 2003;79:1207-1210.

³¹ Aubuchon M, Pinto AB, Williams DB. Treatment of uterine fibroids. *Prim Care Update Ob/Gyns* 2002;9:231-237.

³² Frederick J, Hardie M, Reid M, Fletcher H, Wynter S, Frederick C. Operative morbidity and reproductive outcomes in secondary myomectomy: a prospective cohort. *Human Reproduction* 2002;17:2967-2971.

³³ Nishiyama S, Saito M, Sato K, Kurishito M, Itasaka T, Shioda K. High recurrence rate of uterine fibroids on transvaginal ultrasound after abdominal myomectomy in Japanese women. *Gynecol Obstet Invest* 2006;61:155-159.

REFERENCIAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS EN ESTA REVISIÓN

Andre Di lieto

Andrea Di Lieto, MD, PhD, Marianna De Falco, MD, Fabrizio Pollio, MD, Gelsomina Mansueto, MD, Gaetano Salvatore, MD, Pasquale Somma, MD, Francesca Ciociola, MD, Gaetano De Rosa, MD, PhD, and Stefania Staibano, MD. Clinical Response, Vascular Change, and Angiogenesis in Gonadotropin-Releasing Hormone Analogue-Treated Women With Uterine Myomas. *J Soc Gynecol Investig* 2005;12(2):123-128.

Balasz (1995)

Balasz J, Manau D, Mimo J, Duran M, Puerto B, Vanrell JA.. Trial of routine gonadotropin releasing hormone agonist treatment before abdominal hysterectomy for leiomyoma.. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995;74:562-565.

Bustos (1995)

Bustos Lopez HH, Miranda Rodriguez JA, Kably Ambe A, Serviere Zaragoza C, Espinoza de los Monteros A, Alvarado Duran A.. Pre-operative medical treatment of uterine leiomyomatosis with hypophysiarygonadotropin releasing hormone analogues [Tratamiento medicopreoperatorio de leiomiomatosis uterina con analogos de hormona liberadora de gonadotropinas hipofisarias]. *Ginec Obst Mex* 1995;63:356-364.

Campo Sebastiano 2005

Sebastiano campo, vincenzo campo and pietro gambadauro. Short-term and long-term results of resectoscopic myomectomy with and without pretreatment with GnRH analogs in premenopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84:756-760.

Campos 1999

Campo S, Garcea N. Laparoscopic myomectomy in premenopausal women with and without preoperative treatment using gonadotropin-releasing hormone analogues. *Human Reproduction* 1999;14(1):44-48.

Cetin 1995

Cetin MT, Vardar MA, Demir SC, Kibar M.. Administration of preoperative gonadotropin releasing hormone agonist (buserelin) for uterine leiomyomas.. *Ann Med Sci* 1995;4:102-108.

Fedele 1990

Fedele L, Vercellini P, Bianchi S, Brioschi D, Dorta M.. Treatment with GnRH agonists before myomectomy and the risk of short-term myoma recurrence. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:393-96.

Gerris 1996

Gerris J, Degueldre M, Peters AAW, Romao F, Stjernquist M, Al-Taher H. The place of zoladex in deferred surgery for uterine fibroids. *Horm Res* 1996;45:279-284.

Golan 1993

Golan A, Bukovsky I, Pansky M, Schneider D, Weinraub Z, Caspi E.. Pre-operative gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in surgery for uterine leiomyomata.. *Hum Reprod* 1993;8(3):450-52.

Jasonni 2001

Valerio m. jasonni, rosario d'anna, alfredo mancuso, carmela caruso, francesco corrado, andiolanda leonardi. Randomized double-blind study evaluating the efficacy on uterine fibroids shrinkage and on intra-operative blood loss of different lengths of leuprolide acetate depot treatment before myomectomy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:956-958.

López (2001)

C. López de la Manzanara Cano, A. Zapico Goñi, J.A. SolanoCalvo, Y. Paisano Felipe, R. Fernández Carrera, J. Cortés Prieto. Miomectomía histeroscópica.. Valoración del tratamiento previo con agonistas LHRH. Prog Obstet Ginecol 2001;44:159-164.

Marianna De Falco 2009

Marianna De Falco , Stefania Staibano , Massimo Mascolo , Chiara Mignogna ,Luigi Improda , Francesca Ciociola, Ilma F. Carbone , Andrea Di Lieto. Leiomyoma pseudocapsule after pre-surgical treatment with gonadotropin releasing hormone agonists: Relationship between clinical features and immunohistochemical changes. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 2009;144:44–47.

Seracchioli 2003

Seracchioli R, Venturoli S, Colombo FM, et al.. GnRH agonist treatment before total laparoscopic hysterectomy for large uterus. J Am Assoc Gynecol Laparosc 2003;10:316-319.

Stovall 1994

Stovall TG, Summitt Jr RL, Washburn SA, Ling FW. Gonadotropin-releasing hormone agonist use before hysterectomy. Am J Obstet Gynecol 1994;170:1744-51.

Versellini

Vercellini P, Crosignani PG, Mangioni C, Imperato E, Ferrari A, De Giorgi O.. Treatment with a gonadotrophin releasing hormone agonist before hysterectomy for leiomyomas: results of a multicentre, randomised controlled trial. [Treatment with a gonadotrophin releasing hormone agonist before hysterectomy for leiomyomas: results of a multicentre, randomised controlled trial.]. Br J Obstet Gynaecol 1998;105(11):1148-54. [Other:]