

Análogos LHRH en el tratamiento de la miomatosis uterina perimenopáusica

M. Jurado, J.J. Alcañiz

*Departamento de Obstetricia y Ginecología.
Clínica Universitaria. Universidad de Navarra.*

Introducción

Por período perimenopáusico entendemos el período de transición en el curso del cual la función endocrina del ovario se extingue progresivamente debido al agotamiento de la reserva folicular y que se caracteriza clínicamente por anomalías del ciclo menstrual: acortamiento de los ciclos a expensas de la fase folicular, ciclos largos con ovulación tardía o fase lutea corta o ciclos anovulatorios.

Su duración es difícil de delimitar pero puede ser tan solo de algunos meses o iniciarse 8-10 años antes de la menopausia.

En general, podríamos concretar que este período afecta a las mujeres cuya edad está comprendida entre los 40-50 años.

Factores epidemiológicos y clínicos

Los leiomiomas son los tumores sólidos más frecuentes en la mujer durante su época reproductiva. Aparecen en un 20-25% de las mujeres por encima de los 30 años y de ellos sólo el 0,1 al 0,5% presentan degeneración sarcomatosa (1, 2, 3).

Aproximadamente del 20 al 50% de estas pacientes presentan síntomas debidos a estos tumores (4, 5, 6). Los síntomas más frecuentes son: menorragia que causa a menudo anemia ferropénica, sensación de presión pélvica (polaquiuria, estreñimiento), dolor pélvico, dispareunia, dismenorrea, pérdidas reproductivas.

Problemas sanitarios

Los miomas constituyen un gran problema de costo para la salud pública en términos de consultas ambulatorias y hospitalización para su tratamiento quirúrgico.

En Australia el 40% de las histerectomías se realizan por miomas, con unos costos que suponen un total aproximado de 100 millones de dólares al año (7).

En Estados Unidos de América, se realizan más de 175.000 histerectomías por año como consecuencia de esta patología. Además se practican unas 18.000 miomectomías al año en las pacientes que desean conservar su fertilidad (8).

Naturalmente estos tratamientos quirúrgicos tienen una serie de riesgos potenciales como son: amplicación febril en un 24-42%; transfusión de sangre perioperatoria en un 8-15% con los riesgos propios de la transfusión (hepatitis, SIDA), muerte por complicaciones quirúrgicas o post-operatorias en 0,1-0,2%; del 10-13% de las pacientes candidatas a miomectomía sufrirán histerectomía no planeada (9, 10).

Se hace por tanto necesario tener un tratamiento médico efectivo que pueda eliminar en algunos casos la necesidad de cirugía, y en otros reducir los riesgos potenciales de la propia cirugía.

Fisiopatología

Los leiomiomas se originan de células simples del miometrio sometidas a cambios neoplásicos y subsiguientemente proliferan (11). Por qué se forman estos tumores aún parece desconocido.

Se han aducido una serie de razones, algunas de ellas de tipo epidemiológico y otras de tipo experimental, que se expondrán a continuación.

Se sabe que los miomas son de 3 a 9 veces más frecuentes en negros que en caucásicos, habiéndose sugerido que esto podría ser debido a la alta prevalencia de infecciones pélvicas entre las mujeres negras, que por irritación miometrial daría lugar a un crecimiento uterino anomal (12, 13). Una explicación alternativa podría ser la presencia de un gen predisponente para el desarrollo de miomas ya que es frecuente la historia familiar de esta patología en pacientes que desarrollan estos tumores (7).

Los miomas aparecen con más frecuencia y aumentan de tamaño durante los años reproductivos y pueden regresar después de la menopausia.

La secreción continua de estradiol, ininterrumpida durante el embarazo y la lactancia, se piensa que puede ser un factor de riesgo subyacente en el desarrollo de los miomas. De hecho, existe riesgo de crecimiento de los miomas durante la gestación. La píldora contraceptiva también reduce el riesgo de miomas en aproximadamente un 17% de cada 5 años de uso, y así lo hace también el tabaco. Las mujeres que fuman 10 cigarros al día tienen un 18% menos de riesgo comparado con las no fumadoras. Por otro lado la obesidad incrementa el riesgo en un 21% por cada 10 kg. de ganancia de peso, influyendo aquí probablemente la mayor conversión periférica de estrógenos (13).

En diferentes trabajos se han investigado los estrógenos y la progesterona como posibles factores de crecimiento de los miomas (Tabla I).

En el miometrio y mioma uterino se han encontrado dos tipos de receptores nucleares para el estradiol. El tipo I, con alta afinidad y baja capacidad, y el tipo II con menor afinidad pero con alta capacidad. Los receptores de tipo I ligan de manera competitiva mientras que los de tipo II cooperan positivamente. Estos últimos presentan propiedades similares tanto a nivel del endometrio como de los miomas (14). Wilson y col. (15) encontraron que la concentración de receptores citoplasmáticos de estradiol en miomas fue significativamente mayor que la del miometrio normal y significativamente menor que la del endometrio. Para los receptores de progesterona encontraron una tendencia similar pero no estadísticamente significativa. Estos mismos hallazgos fueron confirmados por otros autores (16, 17). Además, Soules y col. (17) encontraron relación entre el contenido de receptores de estradiol en los miomas, miometrio y endometrio y la fase del

Tabla I

FACTORES DE CRECIMIENTO EN LOS MIOMAS UTERINOS

FACTOR DE CRECIMIENTO		PRESENCIA DE RECEPTORES
ESTEROIDES	Estrógenos	+ (tipo I y II nuclear)
	Progesterona	+
PEPTIDOS		
E.G.F.	(Factor de crecimiento epidérmico)	+
T.G.F.	(F. transformador de crecimiento)	?
I.G.F.-I	(Somatomedina C)	?
I.G.F.-II	(Somatomedina A)	?
F.G.F.	(F. crecimiento del fibroblasto)	?
M.G.F.	(F. de crecimiento del miometrio)	?

ciclo, de tal manera que todos estos compartimentos tisulares presentaban cambios similares a lo largo del ciclo menstrual.

Kornyei y col. (14) encontraron resultados similares estudiando los receptores nucleares de estradiol, precisando que los de tipo I estaban más elevados en la fase folicular tardía mientras que los de tipo II se mantenían uniformemente elevados en los primeros 14 días del ciclo.

En contraposición a estas aportaciones Buchi y Keller (18) encontraron igual cantidad de receptores de estradiol en miometrio y mioma y mayor cantidad en el endometrio. Estos mismos autores (19) encontraron igual cantidad de receptores de progesterona en el mioma y en el miometrio, siendo su cuantía dependiente de la concentración de estradiol plasmático. La progesterona influenciaba su propio número de receptores solamente a niveles muy elevados.

Posteriormente Sadan y col. (20), encontraron que el número de receptores de estrógenos y progesterona estaban incrementados en los miomas en comparación con el miometrio normal.

Aunque hay evidencias conflictivas en cuanto a los receptores de estrógenos y progesterona como factores de crecimiento de los miomas, globalmente se puede admitir que los estrógenos están relacionados con el crecimiento de los miomas.

El factor de crecimiento epidérmico (EGF) se demostró por primera vez en el endometrio, miomas y mio-

metrio humano por Hofmann y col. (21). Estos autores encontraron receptores EGF, y vieron que estos no mostraban variaciones significativas entre las diferentes fases del ciclo tanto en el miometrio como en el mioma.

Igualmente Lumsden y col. (22) demostraron que en pacientes que fueron tratadas con agonistas LHRH y que llegaron a una situación de hipoestronismo, los receptores de EGF en la membrana celular del mioma disminuyeron en comparación con un grupo no tratado. Sin embargo, los receptores de EGF en el miometrio normal no cambiaron. Estos autores sugieren que parte del papel de los estrógenos en el crecimiento del mioma puede estar mediado por el EGF.

Respecto a los otros factores de crecimiento (Tabla I) en humanos podrían comportarse como posibles estimuladores del crecimiento de los miomas, bien actuando solos o en combinación.

Wiznitzer y col. (23) encontraron receptores específicos de alta y baja afinidad para LHRH en miomas uterinos, lo cual puede sugerir un efecto directo de los análogos LHRH en el tejido miomatoso.

Análogos LHRH: química, vías de administración, efectos secundarios

Los análogos LHRH son un grupo de agentes terapéuticos que derivan de la hormona hipotalámica LHRH. La sintetizan mediante la sustitución del sexto aminoácido del LHRH por un D-aminoácido con o sin la supresión y reemplazamiento del décimo aminoácido por etilamida (NH-Et). La sustitución de Gly¹⁰-NH₂ por NH-Et producirá un análogo cinco veces más potente que la LHRH original (24). La sustitución de otro D-aminoácido en posición 6 y utilizando NH-Et en posición 10, producirá agonistas con potencias 15 a 200 veces la de la LHRH original. La elevada potencia resultante es debida a una menor degradación por las peptidasas hipofisarias, ocasionando una unión más prolongada al receptor (25).

En general se observan mayores potencias en los agonistas en los que los aminoácidos más hidrofóbicos son utilizados en la posición 6. Este carácter hidrofóbico hace a los agonistas de LHRH más resistentes a la peptidasa y también incrementa su afinidad de unión a los receptores hipofisarios (26). Consecuentemente, la vida media de los agonistas se hace más larga, 80 a 480 minutos, que la LHRH natural.

Esta vida media más larga y la mayor potencia de los agonistas LHRH remedan la acción de una infusión continua de altas dosis de LHRH, causando una estimulación inicial de la liberación de FSH y LH y de la

producción de esteroides sexuales que puede durar varias horas, seguida de un estado prolongado de supresión del eje hipofiso-ovárico con una secreción disminuida de gonadotropinas que lleva finalmente a un estado hipogonadal con disminución de los esteroides sexuales (27). Este estado hipogonadal no se consigue en todas las mujeres en el mismo tiempo sino que existe variabilidad de una a tres semanas.

También es interesante resaltar que las gonadotropinas secretadas después de un tratamiento prolongado con agonistas de LHRH están biológicamente alteradas (28).

Los análogos no pueden ser administrados por vía oral por su inactivación a nivel gástrico por las peptidasas. Sin embargo, pueden administrarse por vía nasal, subcutánea, y más recientemente en preparaciones de liberación lenta. El uso de implantes y microcápsulas o microesferas es el más cómodo para las pacientes, ya que se administran cada mes o cada tres meses (Tabla II).

Respecto a los sprays nasales, se piensa que su eficacia es menor comparada con las otras formas de administración (27), Friedman y col. (29) llegaron a la misma conclusión al comparar dos grupos de pacientes tratadas con leuprolide subcutáneo (500 g/día) o leuprolide intranasal (1.600 ug/día) respectivamente.

Tabla II

ANALOGOS DE LA LHRH MAS EMPLEADOS EN EL TRATAMIENTO DE LOS MIOMAS UTERINOS

NOMBRE	ESTRUCTURA	VIA	DOSIS (g)
BUSERELINA	D-Ser (But) 6, pro9-Net	SC	50-500
		IN	300-1200
		I	3-6 mg
GOSERELINA	D-Ser (But) 6, Aza Gly 10	SC	50-500
		I	3-6 mg
HISTERELINA	D-His (Bzl) 6, pro0-Net	SC	50-500
LEUPROLIDE	D-Leu 6, pro9 Net	SC	50-500
NAFARELINA	D-Nal (2) 6	SC	50-500
		IN	125-600
TRIPTORELINA	D-Trp 6	M	3 mg

La dosis intranasal administrada no produjo disminución significativa del mioma ni tampoco se alcanzaron niveles de estradiol propios de castración.

Sin embargo, no es así la experiencia de otros autores como Matta y col. (30), con dosis intranasal de Buserelin de 2.400 g/día o Wollenhoven y col. (7) que obtuvieron resultados comparables a los conseguidos con buserelin por vía subcutánea diaria.

El momento de administración de los análogos LHRH en relación con el ciclo menstrual también es una cuestión interesante. Cuando el análogo se administra en la fase folicular hay una secreción de estrógenos aumentada con una hemorragia posterior por caída estrogénica de comienzo, sin embargo, descarta la posibilidad de una administración accidental durante el embarazo. Cuando se comienza en la fase lutea, la elevación de gonadotropinas y esteroides sexuales está restringida a esta fase y la menstruación normal ocurre en su momento (31, 25). De cualquier manera, según algunos trabajos (32), empleando goserelin por vía subcutánea en el tratamiento de miomas uterinos no se encontró diferencia significativa en la respuesta de dichos miomas según se administrara el tratamiento en fase folicular o lutea.

Los efectos secundarios de la administración prolongada de análogos LHRH son bien tolerados y principalmente debidos a un estado de hipoestronismo (Tabla III).

Todas las pacientes sufren sofocos. Los cambios de humor, sequedad vaginal y disminución de la libido se presentan en 32, 27 y 12% respectivamente de las pacientes (7). Sin embargo, la mayor preocupación surgió de los posibles efectos metabólicos sobre el recambio de calcio esquelético con la consecuente pérdida de densidad ósea.

Por otro lado, en el estudio del radio distal mediante tomografía computerizada, se encontró que la densidad ósea no cambió después de 6-12 meses de tratamiento (33).

Friedman y col. (29, 34) también mostraron que no hubo cambio significativo en la densidad ósea en el tercio distal del radio mediante estudio densitométrico a los 6 meses de tratamiento con luprolide. Matta y col. (35) demostraron una pérdida ósea pequeña pero significativa del 6% en el hueso trabecular de las vértebras lumbares después de 6 meses del tratamiento con buserelin intranasal, siendo reversible esta pérdida 6 meses después de acabar dicho tratamiento.

La discrepancia entre los datos encontrados entre las vértebras y la parte distal del radio puede estar justifi-

Tabla III

EFFECTOS SECUNDARIOS DEL TRATAMIENTO DE AGONISTAS DE LHRH

Amenorreas	Hemorragia vaginal irregular
Sofocos	OSTEOPOROSIS
Cambios de humor	Cefalea
Sequedad vaginal	Insomnio
Artralgia	Aumento o pérdida de peso
Anorgasmia	Edema periférico
Dolor pélvico	Caída del cabello

cada por las diferencias en la estructura de ambos tipos de huesos. Tampoco hubo diferencias en la densidad ósea a nivel de la diáfisis del segundo metacarpiano (36).

Durante el tratamiento con agonistas de la LHRH se incrementa la excreción tanto de calcio como de hidroxiprolina, normalizándose estos parámetros en el transcurso de 3 a 6 meses después de acabarlo (37).

En cuanto a los efectos del hipoestronismo sobre el metabolismo de los lípidos existen diferentes estudios realizados tras la administración de nafarelina, buserelina o histerelina durante un período de seis meses y no se encontró incremento significativo del colesterol, TG, LDL, VLDL, y tampoco hubo disminución de la concentración de HDL (37). Friedman y col. (38) encontraron que el colesterol total se incrementó y el HDL disminuyó, pero la magnitud de estos cambios fue pequeña, con unos valores medios que permanecieron dentro de los límites normales. Tampoco el tratamiento con goserelina modifica esencialmente el perfil lipídico (39).

Estos cambios encontrados son similares a los hallados en mujeres post-menopáusicas. Estos mismos autores encontraron que el calcio y el fósforo sérico estaban incrementados significativamente, pero no pueden explicar los mecanismos de dicho incremento.

Por último, la menstruación reaparece habitualmente alrededor de 6 semanas después de la última dosis, cuando la administración fue subcutánea, con un rango de 2 a 24 semanas, o a las 10 semanas después de la última inyección depot, con un rango de 5 a 30 semanas. Las primeras menstruaciones post-tratamiento son precedidas normalmente por ovulación.

Tratamiento de los miomas con análogos LHRH

Desde 1983 (40) en que se publicó el primer caso de éxito de tratamiento de mioma uterino con análo-

gos LHRH, ha habido diferentes estudios que han atestiguado su potencial terapéutico como una alternativa al tratamiento quirúrgico.

En general, la respuesta de los miomas ha sido diversa con una reducción sobre su volumen inicial del 0 al 100%, siendo lo más típico el 50% y regresión completa solamente en los tumores más pequeños. Las mujeres con el volumen uterino inicial más grande, experimentaron la mayor disminución del mismo, variando entre un 38 a 61% después de 3 a 6 meses de tratamiento, aunque habitualmente esta disminución tuvo lugar en las primeras 12 semanas. La reducción del volumen total de los miomas o del volumen uterino parece ser dependiente del nivel de supresión estrogénico (41, 29, 42, 43, 32, 44, 45). Sin embargo, en un pequeño subgrupo de mujeres, a pesar de niveles de estradiol propios de castración, hay una disminución muy pequeña de los miomas. En estos casos, puede que los miomas no sean estrógeno-dependientes aunque en opinión de Vollenhoven (7) esto tiende a ocurrir en mujeres más mayores en las que puede ser que otros factores de crecimiento estén implicados.

Invariablemente, después de la detención del tratamiento los miomas vuelven a crecer (41, 31, 29, 42, 43, 32, 46, 47), aproximándose el tamaño uterino a su volumen previo hacia los 4 meses.

Naturalmente con el crecimiento de nuevo de los miomas, la recurrencia de los síntomas clínicos ocurre en una inmensa mayoría de las pacientes (46).

Como tratamiento preoperatorio, antes de la histerectomía o miomectomía, han sido utilizados los análogos de LHRH por diferentes autores (42, 49). Todos estos autores (39, 48), encontraron una pérdida de sangre intraoperatoria significativamente menor que en el grupo control.

Con objeto de disminuir o evitar los sofocos como efecto secundario del hipoestronismo tras la administración de los análogos LHRH, Friedman y col. (34) administraron 20 mg. de MAP diarios, junto con leuprolide subcutáneo. Con ello disminuyó efectivamente la aparición de los sofocos pero sólo hubo una reducción del volumen uterino del 14%.

Más recientemente (50), sin embargo este mismo autor publicó sus resultados del tratamiento de cinco pacientes con leuprolide (16) subcutáneo durante tres meses y posteriormente continuaba con este mismo tratamiento, pero asociado a terapéutica hormonal sustitutiva con estrógenos conjugados 0,625 mg/día durante 25 días y 10 mg. al día de MAP del 16 al 25 de este tratamiento. Las pacientes fueron estudiadas du-

rante dos años. Se consiguió una reducción del volumen uterino del 49% en los tres primeros meses (sólo análogos LHRH), y no hubo incremento posterior del volumen uterino durante el tiempo que duró el tratamiento combinado. Tampoco hubo reducción de la densidad ósea medida en la porción distal del radio mediante SPA, a los 2 años de estudio.

Resultados similares obtuvieron otros autores (51, 52) empleando goserelina en administración mensual asociada a estrógenos equinos conjugados 0,3 mg/días, 25 días y 5 mg. de MAP los días 16 al 25, después de los tres primeros meses de tratamiento sólo con goserelina.

De estas aportaciones podría deducirse que la terapéutica hormonal sustitutiva a estas dosis, puede que no suponga suficiente estímulo estrogénico para iniciar un nuevo crecimiento del útero mientras se administra el análogo LHRH al mismo tiempo. Por otro lado esta asociación puede que proteja de la pérdida ósea asociada al hipoestronismo.

Por tanto, este protocolo de análogos de LHRH inicial con el tratamiento hormonal sustitutivo ya referido, una vez que ha tenido lugar la disminución del mioma, podría ser la respuesta para el tratamiento a largo plazo con análogos, con las ventajas que esto podría conllevar en el tratamiento de un grupo de pacientes premenopáusicas (36) o en aquellas candidatas quirúrgicas de alto riesgo.

Resumen

El papel del tratamiento con análogos LHRH en la premenopausia podría concretarse a pacientes con miomas sintomáticos de gran tamaño, con vistas a una cirugía (miomectomía o histerectomía) que se vería beneficiada de una mayor facilidad técnica y de una menor morbilidad hemorrágica.

Aunque desafortunadamente es difícil predecir cuando una mujer pre-menopáusica va a alcanzar la menopausia natural, estos tratamientos pueden evitar la cirugía en un grupo de ellas mientras les llega la misma, sobre todo aquellas mayores de 45 años (44). Naturalmente esto exigiría tratamientos repetitivos o prolongados con el riesgo ya comentado de la osteoporosis y los incómodos sofocos.

El uso de los recientes protocolos de asociación estrógenos y progesterona a los análogos de LHRH podría ser un paso importante para resolver estos inconvenientes. De cualquier manera, dado el alto coste de los tratamientos prolongados, debería hacerse una selección adecuada de las candidatas.

BIBLIOGRAFIA

1. Hannigan EV, Gómez LG (1979). Uterine leiomyosarcoma: review of prognostic, clinical and pathologic features. *Am J Obstet Gynecol*; 134: 557-64.
2. Novak ER, Woodruff ID. Myoma and other benign tumors of the uterus in *Gynecologic and Obstetric Pathology*. Philadelphia, WB Saunders Co. 1979, p 260.
3. Buttram VC, Reiter RC. Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology, and management. *Fertil Steril* 1981; 36: 433-37.
4. Babaknia A, Rock JA, Jones HW. Pregnancy success following abdominal myomectomy for infertility. *Fertil Steril* 1978; 30: 644-48.
5. Ingersoll FM. Fertility following myomectomy. *Fertil Steril* 1963; 14: 596-99.
6. Hunt JE, Walach EE. Uterine factors in infertility-an overview. *Clin Obstet Gynecol* 1974; 17: 44.
7. Vollenhoven BJ, Lawrence AS, Healy DL. Uterine fibroids: A clinical review. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97: 285-98.
8. National Center for Health Statistics. Hysterectomies in the United States 1965-84. *Vital and Health Statistics Series 13*, no-92, Purb. N° 88-1753, U.S. Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service, 1987.
9. Dicker RC, Greenspan JR, Strauss LT et al. Complications of abdominal and vaginal hysterectomy among women of reproductive age in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144: 841-44.
10. Mattingly RF, Thompson JD. TeLinde's operative gynecology. Philadelphia, JB Lippincott Co, 1985, p 129.
11. Townsend DE, Sparks RS, Baluda MC et al. Unicellular histogenesis of uterine leiomyomas as determined by electrophoresis of glucone-6-phosphate dehydrogenase. *Am J Obstet Gynecol* 1970; 107: 1168-73.
12. Miller NF, Ludovici PP, Arbor A. On the origin and development of uterine fibroids. *Am J Obstet Gynecol* 1955; 70: 720-40.
13. Ross RK, Pike MC, Vessey MP et al. Risk factors for uterine fibroids: reduced risk associated with oral contraceptives. *Br Med J* 1986; 293: 359-63.
14. Koranyi J, Csermely T, Szakely JA, Vertes M. Two types of nuclear E2 binding sites in human myometrium and leiomyoma during the menstrual cycle. *Exp Clin Endocrinol* 1986; 87: 256-64.
15. Wilson EA, Yang F, Rees D. Estradiol and progesterone binding in uterine leiomyomata and in normal uterine tissues. *Obstet Gynaecol* 1980; 55: 20-23.
16. Tamaya T, Fujimoto J, Okada H. Comparison of cellular levels of steroid receptors in uterine leiomyomata and myometrium. *Acta Obstet Gynaecol Scand* 1985; 64: 307-9.
17. Soules MR, McCarty KS. Leiomyomas steroid receptor content. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 143: 6-11.
18. Buchi KA, Keller PJ. Estrogen receptors in normal and myomatous human uteri. *Gynaecol Obstet Invest* 1980; 11: 59-60.
19. Buchi KA, Keller PJ. Cytoplasmic progesterin receptors in myomal and myometrial tissues. *Acta Obstet Gynaecol Scand* 1983; 62: 487-92.
20. Sadan O, Varriddekinge B, Van Gelderen CJ et al. Oestrogen and progesterone receptor concentrations in leiomyoma and normal myometrium. *Ann Clin Biochem* 1987; 24: 263-67.
21. Hofmann GE, Rao V, Barrows GH et al. Binding sites for epidermal growth factors in human uterine tissues and leiomyomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58: 880-83.
22. Lumsden MA, West CP, Bromley J et al. The binding of epidermal growth factor to the human uterus and leiomyomata in women rendered hypo-estrogenic by continuous administration of an LHRH-agonist. *Br J Obstet Gynaecol* 1988; 95: 1299-1304.
23. Wignitzer A, Marbach M, Hazum E et al. Gonadotrophin-releasing hormone specific binding sites in uterine leiomyomata. *Biochem Biophys Res Commun* 1988, 152: 1326-31.
24. Fujino M, Shinegawa S, Yamazaki I. (Des-Gly-HN₂¹⁰, Pro-ethylamide⁹)-LHRH. A highly potent analog of luteinizing hormone-releasing hormone. *Arch Biochem Biophys* 1973; 154: 488-93.
25. McLachlan RI, Healy DL, Burger HG (1986). Clinical aspects of LHRH analogs in gynaecology: a review. *Br J Obstet Gynaecol* 1986; 99: 431-54.
26. Coy DH, Vilchey-Martínez JA, Coy EI et al. Analogs of luteinizing hormone-releasing hormone with increased biological activity produced by D-amino acid substitutions in position 6. *J Med Chem* 1976; 19: 423-27.
27. Fraser HM. LHRH analogues: their clinical physiology and delivery systems. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1988; 2: 639-58.
28. Meldrum DR, Tsao Z, Monroe SE et al. Stimulation of LH fragments with reduced bioactivity following GnRH agonist administration in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58: 755-59.
29. Friedman AJ, Barbieri RL, Benacerraf BR, Schiff I. Treatment of leiomyomata with intranasal or subcutaneous

leuprolide, a gonadotrophin releasing hormone agonist. *Fertil Steril* 1987; 48: 560-64.

30. Matta WHM, Shaw RW, Nye M. Longterm follow-up of patients with uterine fibroids after treatment with LHRH agonist buserelin. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96: 200-06.

31. Healy D, Lawson S, Abbott M et al. Toward removing uterine fibroids without surgery: subcutaneous infusion of a luteinizing hormone releasing hormone agonist commencing in the luteal phase. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 619-25.

32. West CP, Lumsden MA, Lawson S et al. Shrinkage of uterine fibroids during therapy with goserelin: a luteinizing hormone releasing hormone agonist administered as a monthly subcutaneous depot. *Fertil Steril* 1987; 48: 45-51.

33. Comte F, Jenson P. Bone density changes associated with GnRH analogues. *Gynecol Endocrinol* 1988; 2 (Suppl 1) abstract 095.

34. Friedman AJ, Barbieri RL, Doubilet PM et al. A randomized double blind trial of a gonadotrophin releasing hormone agonist (leuprolide) with or without medroxyprogesterone acetate in the treatment of leiomyomata uteri. *Fertil Steril* 1988; 49: 404-09.

35. Matta WH, Shaw RW, Hesp R, Katz D. Hypogonadism induced by luteinizing hormone releasing hormone analogues: effects on bone density in premenopausal women. *Br Med J* 1987; 294: 1523-24.

36. Nakamura Y, Yoshimura Y, Yamada H et al. Treatment of leiomyomata with a luteinizing hormone-releasing hormone agonist: the possibility of nonsurgical management in selected perimenopausal women. *Fertil Steril* 1991; 55: 900-05.

37. Milan R, Henzel. Agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) en el tratamiento de endometriosis: revisión. *Clínicas Obstétricas y Ginecológicas* 1988; 4: 813-28.

38. Friedman AJ, Harrison Atlas D, Barbieri RL et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind study evaluating the efficacy of leuprolide acetate depot in the treatment of uterine leiomyomata. *Fertil Steril* 1989; 51: 251-56.

39. Miller RM, Frank RA. Zoladex (goserelin) in the treatment of benign gynaecological disorders: an overview of safety and efficacy. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99 suppl 7: 37-41.

40. Filicori M, Hall DA, Loughlin JS et al. A conservative approach to the management of uterine leiomyoma: Pituitary desensitization by a luteinizing hormone-releasing hormone analogue. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 147: 726-30.

41. Coddington CC, Collins RL, Shawker TH et al. Longacting gonadotropin hormone-releasing hormone analog used to treat uteri. *Fertil Steril* 1986; 45: 624-27.

42. Lumsden MA, West CP, Baird DT. Goserelin therapy before surgery for uterine fibroids. *Lancet* 1987; 1: 36-39.

43. Maheux R, Lemay A, Merat P. Use of intranasal luteinizing hormone releasing hormone agonist in uterine leiomyoma. *Fertil Steril* 1987; 47: 229-34.

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

45. Friedman AJ, Daly M, Juneau-Norcross M et al. Predictors of uterine volume reduction in women with myomas treated with a gonadotropin-releasing

hormone agonist. *Fertil Steril* 1992; 58: 413-15.

46. Matta WHM, Shaw RW, Nye M. Long-term follow-up of patients with uterine fibroids after treatment with the LHRH agonist buserelin. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96: 200-206.

47. Letterie GS, Shawker TH, Coddington CC et al. Efficacy of gonadotropin-releasing hormone agonist in the treatment of uterine leiomyomata: long-term follow-up. *Fertil Steril* 1989; 51: 951-56.

48. Kessel B, Lin J, Mortola J et al. Treatment of uterine fibroids with agonist analogs of gonadotrophin releasing hormone. *Fertil Steril* 1989; 49: 538-41.

49. Friedman AJ, Rein MS, Harrison Atlas D et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind study evaluating leuprolide acetate depot treatment before myomectomy. *Fertil Steril* 1989; 52: 728-33.

50. Friedman AJ. Treatment of leiomyomata uteri with short-term leuprolide followed by leuprolide plus estrogen-progestin hormone replacement therapy for 2 years: a pilot study. *Fertil Steril* 1989; 51: 526-28.

51. Maheux R, Lemay A, Blanchet P et al. An alternative to hysterectomy in premenopausal women harboring uterine leiomyoma: combined utilization of LHRH agonist and hormonal replacement therapy. In abstracts of XII World Congress of Gynecology and Obstetrics. Parthenon Publishing, pp 338-39.

52. Maheux R, Lemay A. Treatment of peri-menopausal women: potential long-term therapy with a depot GnRH agonist combined with hormonal replacement therapy. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99 suppl 7: 13-17.