

CASOS CLÍNICOS

Gran Mioma Uterino: Manejo Prequirúrgico con uso de Agonistas de GNRH. Reporte de un Caso

Large Uterine Myoma: Presurgical Management with the use of GNRH Agonists. Case Report

Macarena Rivas S.¹, Isadora Contente I.¹, Natalia Navarro P.¹, Pedro Palza C.², Carolina Ortega-Hrepich³

Recibido el 18 de Noviembre de 2021.

Aceptado el 23 de Noviembre de 2021.

Correspondencia: Macarena Rivas S.

Correo: maca.rivas05@gmail.com

Los autores declaran no tener conflictos de intereses en relación a este artículo. Sin fuentes de financiamiento.

RESUMEN

Introducción: Los leiomiomas uterinos son los tumores pélvicos benignos más comunes entre las mujeres. Se estima que 60% de las mujeres llegan a tener miomatosis a lo largo de la vida (1).

La necesidad de tratamiento médico y/o quirúrgico es muy importante de evaluar, ya que los fibromas son una fuente importante de morbilidad ginecológica.

Objetivos: Describir el caso de un gran mioma uterino con manejo prequirúrgico de análogos de GnRH, analizando los hallazgos obtenidos en el caso según la evidencia actual.

Discusión: Se reporta el caso de una mujer de 29 años sin antecedentes mórbidos conocidos, con presencia de una gran masa abdominal, motivo por el cual se realizó una ecotomografía abdominal que evidenció una masa sugestiva de un gran mioma uterino subseroso. Se realizó miomectomía vía laparotomía previo tratamiento médico con análogos de GnRH. Actualmente la frecuencia de miomas de gran tamaño es poco frecuente, por lo que se busca discutir el impacto del tratamiento médico previo a la cirugía en mujeres jóvenes.

Conclusiones: La experiencia con el uso prequirúrgico de agonistas de GnRH indica una ventaja en el tratamiento bien definida y su uso como tratamiento coadyuvante a la cirugía está bien establecido. Sin embargo, se debe tener en cuenta la posibilidad de recurrencia de los miomas.

Palabras Clave: Hormona liberadora de gonadotropina, Leiomioma, Procedimientos Quirúrgicos Ginecológicos.

ABSTRACT

Introduction: Uterine leiomyomas are the most common benign pelvic tumors in women. It is estimated that 60% of women develop myomatosis throughout life (1).

The need for medical and / or surgical treatment is very important to assess, since fibroids are an important source of gynecological morbidity.

Objectives: To describe the case of a large uterine myoma with pre-surgical management of GnRH analogues and to summarize updated evidence on their use.

Discussion: The case of a 29-year-old woman with no known morbid history is reported, with the presence of a large abdominal mass, which is why an abdominal ultrasound scan was performed, which revealed a mass suggestive of a large subserous uterine myoma. Myomectomy was performed via laparotomy after medical treatment with GnRH analogues. Currently, the frequency of large fibroids is rare, so we seek to discuss the impact of medical treatment prior to surgery in young women.

Conclusions: Experience with the presurgical use of GnRH agonists indicates a well-defined treatment advantage and its use as adjunctive treatment to surgery is well established. However, the possibility of recurrence of fibroids should be taken into account.

Keywords: Gonadotropin-Releasing Hormone, Leiomyoma, Gynecologic Surgical Procedures.

(1) Interna Medicina Universidad Finis Terrae
(2) Interno Medicina Universidad Finis Terrae
(3) Docente Ginecología y Obstetricia Universidad Finis Terrae

INTRODUCCIÓN

Los fibromas uterinos (también conocidos como leiomiomas) son los tumores pélvicos benignos más comunes entre las mujeres (2), su prevalencia depende de la edad, raza y método diagnóstico, pero se estima que se presentan en el 20-50% de las mujeres en edad reproductiva (3). Se describe que a los 50 años más del 70% de las mujeres blancas han sufrido esta patología (4). Corresponden a tumores monoclonales no cancerosos que surgen de las células del músculo liso y los fibroblastos del miometrio (4).

Se desconoce la etiología exacta de los fibromas, sin embargo algunos estudios han identificado la presencia de algunas anomalías citogenéticas. Particularmente deleciones en el cromosoma 7 (que han sido encontradas en más del 50% de los órganos estudiados)(5). Está bien establecido que su crecimiento ocurre solo en mujeres premenopáusicas, el cual disminuye en estados hipoestrogénicos como la menopausia o con la administración de terapia con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH).

Su prevalencia se encuentra en estrecha relación con cambios en el ciclo de las hormonas reproductivas: estrógeno y progesterona (4) alcanzando una incidencia entre un 20% a 40% en edad reproductiva, siendo máxima en esta etapa de la vida (6).

La mayoría de los miomas son asintomáticos, pero en ocasiones pueden estar asociados a síntomas pélvicos dentro de los que se incluyen sangrado menstrual abundante o prolongado, dolor y/o presión pélvica y efectos reproductivos como infertilidad o abortos espontáneos (7).

Es importante destacar que estos síntomas se encuentran en íntima relación con el número, tamaño y ubicación de los miomas (4).

El diagnóstico se basa en una historia clínica sugerente, una evaluación clínica inicial la cual consta de un examen físico abdominal y ginecológico además de los hallazgos de ultrasonido consistentes con un mioma uterino. Frente a un útero aumentado de tamaño, siempre se debe tener en cuenta los posibles diagnósticos diferenciales asociados a la edad, factores de riesgo y comorbilidades. Debe ser excluido embarazo en toda mujer en edad reproductiva, lesiones endometriales como pólipos, hiperplasia o carcinoma endometrial y lesiones miometriales como adenomiosis uterina y leiomiomas (4), los que en algunos casos podrían ser considerados gigantes.

Estos últimos representan un alto reto terapéutico para el equipo médico, debido a su abordaje quirúrgico, ya que provoca importantes variaciones en la distribución de los órganos intra-abdominales. Por lo anterior, el correcto diagnóstico de la patología es de suma importancia para realizar un manejo oportuno y adecuado.

Cabe mencionar que los leiomiomas de gran tamaño son una afección benigna que se estima de muy escasa incidencia (8), de hecho, en la actualidad no existen registros epidemiológicos oficiales sobre su prevalencia a nivel nacional ni internacional.

Por otro lado, la necesidad de tratamiento médico y/o quirúrgico es fundamental de evaluar, ya que los fibromas son una fuente importante de morbilidad ginecológica (7).

Para el manejo sintomático de los miomas, el uso de antiinflamatorios no esteroideos y los anticonceptivos orales son usados ampliamente (9,10,11). Dentro de las intervenciones médicas más efectivas se ha descrito el uso de los análogos de la GnRH y el acetato de ulipristal como tratamiento preoperatorio para reducir el tamaño del mioma (2, 12), tal como lo propone Jacques Donnez, Janusz Tomaszewski et al para el Grupo de estudio Pearl II (20).

OBJETIVOS

Analizar en base a estudios y revisión bibliográfica actualizada el caso clínico de un gran mioma uterino, y la utilización de terapia de análogos de GnRH prequirúrgico. Se busca generar discusión y obtener conclusiones que sean de utilidad para el manejo de futuras pacientes como para posteriores estudios clínicos.

CASO CLÍNICO

Mujer de 29 años, vegana, sin antecedentes mórbidos, quirúrgicos ni familiares de importancia y sin inicio de actividad sexual. Asistió a consulta de medicina general tras notar una gran masa abdominal de larga data, por lo que solicitaron ecografía abdominal que reportó una masa hipocogénica uterina de 147 x 96 x 129 mm sugerente de mioma, motivo por el cual se derivó a ginecología.

Al interrogatorio dirigido refirió menstruaciones abundantes sin dolor pélvico asociado y al examen físico se palpó una gran masa en flanco derecho de 20 cm aproximadamente. Se solicitó TAC de abdomen y pelvis complementario el cual informó extensa masa heterogénea, isodensa que impresionaba de origen ginecológico como probable mioma gigante.

Exámenes de laboratorio solicitados informaron Hto 33% y Hb 9 g/dL por lo cual se inició hierro vía oral y Ca125: 24.6 unidades. El resto de exámenes resultó dentro de rangos normales.

Se decidió miomectomía vía laparotomía, previo uso de un análogo de GnRH (Lupron®) para disminución del tamaño tumoral.



Figura 1.- Mioma en cavidad extrauterina a través de separador abdominal de Pelosi, apreciándose que su tamaño es aproximadamente igual a la mano de la cirujano.

Un mes y medio después de la aplicación de análogo de GnRH se realizó ecotomografía abdominal de control, observando un mioma subseroso con dimensiones en regresión (122 x 86 x 135 mm). Al examen físico se palpaba útero como embarazo de 20 semanas con disminución clínica del volumen inicial del mioma. Tres meses después de la aplicación del análogo de GnRH (Lupron®) se realizó una miomectomía vía laparotomía. Posteriormente se realizó un análisis de forma intraoperatoria en donde se observó un gran mioma subseroso que distorsionaba totalmente la anatomía uterina, de aproximadamente 20 cm a nivel de fondo uterino y un peso 1566 gr (Fig. 2). El mioma fue enviado a anatomía patológica y el estudio histológico confirmó la presencia de un leiomioma con áreas de edema e involución hialina focal.



Figura 2.- Mioma subseroso seccionado, se detalla su peso intraoperatorio

DISCUSIÓN

En edad reproductiva, los miomas uterinos son los tumores benignos más frecuentes del tracto genital femenino (4). La elevada morbilidad que representan, como el impacto negativo sobre la calidad de vida en mujeres con miomas sintomáticos, ha impulsado la búsqueda de diferentes alternativas terapéuticas de tratamiento médico y quirúrgico (10).

El caso reportado es el de una mujer en edad fértil en la cual se confirmó la presencia de un gran mioma subseroso (tipo 6, 7 según la clasificación FIGO; se originan en el miometrio a partir de la superficie serosa, pueden tener base amplia, pediculada o ser intraligamentarios)(13,10) asociado a anemia crónica. La presentación de esta patología es asintomática en un 75 a 80% de las pacientes, sobre todo cuando se trata de miomas subserosos (14). La mayoría de las veces la exclusiva sensación de masa abdominal es la que las lleva a consultar, situación similar a la presentada por nuestra paciente a pesar de reconocer una larga evolución en la presencia de esta masa. Se desconoce la prevalencia exacta de grandes miomas uterinos definidos como aquellos que pesan menos de 11,3 kg pero más de 0,8 kg o se asemejan a un embarazo de 12 semanas, sin embargo se sabe que su frecuencia es baja (15), con escasos casos reportados en la literatura.

En nuestra paciente el deseo de paridad futura manifestado, junto con otras múltiples variables, determinaron plantear la alternativa terapéutica más beneficiosa en este contexto. Por lo tanto, se optó por tratamiento médico adyuvante con análogo de GnRH previo a la miomectomía con el objetivo de disminuir el tamaño del leiomioma y facilitar el procedimiento quirúrgico, minimizando consigo el riesgo de complicaciones.

Un mes y medio posterior a la primera dosis de agonista de GnRH, se evidenció en control ecográfico una regresión en el tamaño del mioma subseroso de un 22% aproximadamente, este porcentaje se fue incrementando con el paso de las semanas a medida que el análogo GnRH ejercía su acción sobre las gonadotropinas, alcanzando un porcentaje total de regresión de un 33.5%, el cual se pudo evidenciar finalmente en las medidas intraoperatorias (150 x 85 x 95 mm) de esta gran masa uterina.

Este resultado se contrasta con la evidencia descrita en la literatura, ya que actualmente los agonistas de GnRH se utilizan principalmente como terapia preoperatoria en pacientes con miomas de gran tamaño con o sin anemia secundaria. En líneas generales la disminución del tamaño del mioma conseguida se calcula entre un 35 y 65%, luego de 3 a 6 meses de tratamiento, siendo máxima tras el primer mes, mientras que a partir de los tres meses ésta se detiene o es mínima (13, 16).

Adicionalmente durante el transcurso del tratamiento con agonista GnRH, asociado a hierro vía oral, se observó una mejoría en los parámetros hematológicos pre operatorios disminuyendo cualquier tasa de complicación asociada a sangrado intraoperatorio.

Luego de efectuar la resección quirúrgica de esta gran masa abdominal y con la confirmación de un estudio histopatológico benigno pudimos concluir que la paciente poseía un gran mioma subseroso de larga data. En el seguimiento post operatorio evidenciamos la completa regresión de síntomas concomitantes por esta patología (normalización de la capacidad funcional), advirtiendo de manera retrospectiva una leve disnea en relación a mínimos esfuerzos físicos inequívocamente debidos a la hipermenorrea secundaria al gran mioma uterino.

En una revisión sistemática Cochrane (Minanguchi 2000) se describió una regresión del volumen de fibromas (y por lo tanto de volumen uterino) en aproximadamente un 50% de las pacientes tratadas con análogo GnRH (7). Igualmente, ha sido descrito que la administración de Lupron®, de manera concomitante con hierro produjo un aumento >6% del hematocrito y >2 g/dl de la hemoglobina en el 77% de las pacientes posterior a tres meses de terapia (17).

Los agonistas GnRH son péptidos sintéticos estructuralmente análogos a la hormona GnRH natural liberada del núcleo arqueado del hipotálamo (7). Estos péptidos actúan uniéndose a los receptores de GnRH e inicialmente aumentan la liberación de gonadotropinas seguido de una desensibilización, que conduce a la regulación negativa produciendo un estado hipogonadotrópico e hipogonadal desarrollando una amenorrea y reducción del tamaño del mioma entre un 35-65% del tamaño inicial, el cual es evidente a los tres meses de tratamiento (7,13).

Los agonistas de la GnRH son los únicos medicamentos con uso pre operatorio, aprobados por la Food and Drugs Administration (FDA) para disminuir el volumen de miomas. Sin embargo, presentan variados efectos secundarios (cefalea, síntomas vasomotores, sequedad vaginal, disminución de la densidad mineral ósea, entre otros) además de un alto costo monetario (6,16). Por lo tanto, su administración debe ser cautelosa y por períodos limitados. Se ha observado en casos anecdóticos que tras tratamientos prolongados por doce meses o más, la osteoporosis sería la complicación descrita más significativa, por lo que suele ser el factor limitante para su uso prolongado (18).

Descrito por primera vez en 2012 por la Agencia Médica Europea el acetato de ulipristal es igualmente utilizado de forma prequirúrgica para disminuir el tamaño de los miomas (12). Es un modulador selectivo del receptor de progesterona miometrial y endometrial, e inhibidor de la ovulación que no ocasiona grandes efectos sobre los niveles de estradiol (19).

En base a un estudio experimental doble ciego donde se buscó comparar la eficacia y perfil de efectos secundarios en mujeres tratadas durante 3 meses con acetato de ulipristal (5 mg y 10 mg) vs acetato de leuprolide se evidenció que ambos tratamientos redujeron el volumen de los fibromas. El estudio demostró una disminución de 36% y 42% del volumen de los miomas en la semana 13 post tratamiento en el grupo que recibió 5 mg y 10 mg de acetato de ulipristal respectivamente, y 53% en el grupo que recibió acetato de leuprolide. Este último adicionalmente se asoció con una reducción significativamente mayor en el volumen uterino (47%) en comparación con cualquier grupo tratado con ulipristal (20 a 22%).

Los tres tratamientos redujeron tanto el volumen uterino como de los fibromas, aunque esta disminución fue significativamente mayor en el grupo de leuprolide que en los grupos de ulipristal (20).

Un estudio Jacques Donnez y et al, para el grupo de estudio Pearl I, en el año 2012 que buscaba determinar los efectos de 5 mg y 10 mg de acetato de ulipristal por día, sobre el sangrado uterino y volumen de fibromas en mujeres que planeaban someterse a cirugía; logró determinar un control del sangrado menstrual en el 91 y 92% de las mujeres que recibieron 5 mg y 10 mg de acetato de ulipristal respectivamente vs. 19% de las mujeres que recibieron placebo (P <0.001). Además hubo reducciones estadísticamente y clínicamente significativas en los volúmenes de fibromas en ambos grupos de acetato de ulipristal en comparación con el grupo placebo.

Por lo que concluyeron que el tratamiento con acetato de ulipristal (a una dosis de 5 mg o 10 mg) durante 13 semanas antes de la cirugía planificada fue eficaz para controlar el sangrado, disminuir el volumen de los fibromas y reducir las molestias en mujeres con menorragia y anemia (19).

Otro estudio publicado por Jacques Donnez y et al, en el año 2012, para el grupo de estudio Pearl II, describió que el uso de acetato de ulipristal oral diario a dosis de 5 mg y 10 mg no fue inferior a las inyecciones mensuales de acetato de leuprolide para reducir el sangrado asociado con fibromas en pacientes que planean cirugía, sin embargo a pesar de que los tres tratamientos redujeron el volumen uterino, esta disminución fue significativamente mayor en el grupo

de acetato leuprolide que en los grupos de ulipristal (20).

Finalmente la experiencia con el uso prequirúrgico de agonistas de la GnRH indica una ventaja en el tratamiento bien definida y su uso como tratamiento coadyuvante a la cirugía está bien establecido (21). Sin embargo, se debe tener en cuenta la posibilidad de recurrencia de los miomas, que sucede en el 15-30% de las pacientes, atribuible probablemente a la escasa visualización de pequeñas masas uterinas al momento de la cirugía (12).

CONCLUSIÓN

El caso de nuestra paciente es una presentación infrecuente de una patología común, especialmente en mujeres en edad reproductiva. La elección de un tratamiento pre operatorio con agonistas de GnRH nos permitió obtener una reducción del tamaño de este gran mioma, realizando finalmente un procedimiento quirúrgico que asegurara la preservación uterina y disminución de las complicaciones intraoperatorias asociadas.

Se debe tener en cuenta siempre que son fármacos de alto costo, por lo que su elección debe ser discutida con la paciente, en ella además se deben exponer los efectos adversos que podría generar su uso sostenido por largo tiempo, es decir, durante más de seis meses.

Como alternativa, acetato de ulipristal es una buena opción terapéutica pre quirúrgica, sobre todo en mujeres con miomas sintomáticos, o bien en aquellas en que se pesquisan parámetros hematológicos alterados.

Finalmente la sospecha clínica se debe realizar de manera temprana, tal como ocurrió en este caso, lo que permite disminuir la morbilidad asociada a esta patología y manejar de forma adecuada y oportuna esta enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hernández-Valencia M, Valerio-Castro E, Tercero-Valdez-Zúñiga CL, Barrón-Vallejo J, Luna-Rojas RM. Miomatosis uterina: implicaciones en salud reproductiva. *Ginecol Obstet Mex*. 2017;85(9):611-33.
2. Moroni RM, Martins WP, Ferriani RA, Vieira CS, Nastri CO, Candido Dos Reis FJ, et al. Add-back therapy with GnRH analogues for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(3):CD010854. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010854.pub2/full?highlightAbstract=analog%7Canalogo%7Cgnrh%7Canalogos>
3. Albornoz V J, Duque A G. Patología uterina y su impacto en la fertilidad. Departamento de ginecología y obstetricia, Unidad de medicina reproductiva, editor. *Revista médica Clínica Las Condes*. 2010 [cited 2021 Sep 10]. Available from: http://www.clc.cl/clcprod/media/contenidos/pdf/med_21_3/9_patologia_albornoz.pdf
4. Stewart EA, Laughlin-Tommaso, MD SK. Uterine fibroids (leiomyomas): Epidemiology, clinical features, diagnosis, and natural history [Internet]. Barbieri, MD RL, Levine, MD D, editors. Uptodate. [cited 2021 Apr 25]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/uterine-fibroids-leiomyomas-epidemiology-clinical-features-diagnosis-and-natural-history?search=uterine-fibroids-leiomyomas-epidemiology-clinical%20features-diagnosis-and-natural-history&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
5. Ricci A P, Troncoso J JL, Contreras M L, Contreras S MS. Mioma primario de la trompa de Falopio: una localización muy infrecuente. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2013;78(4):317-9.
6. Janer Sepúlveda A, Miguel Ángel Alarcón N. (2016). Manejo médico de la miomatosis uterina. Revisión de la literatura. *Revista chilena de ginecología y obstetricia*, 81 (1), 48-55.
7. Hodgson R, Bhav Chittawar P, Farquhar C. GnRH agonists for uterine fibroids. *Cochrane Libr* [Internet]. 2017 [citado 17 de noviembre de 2021];2017(10). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd012846>
8. Marrero Quiala L, Ángel M, Valdés S, Aleaga Hernández Y. Leiomioma uterino gigante. Reporte de un caso Giant Uterine Leiomyoma. A Case Report [Internet]. [cited 2021 Nov 22]. Available from: <http://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/304/1345>
9. Elizabeth A Stewart, MD. (2020). Fibromas uterinos (leiomiomas): descripción del tratamiento (2020 mayo, 12) de Uptodate Sitio web: https://www.uptodate.com/contents/uterine-fibroids-leiomyomas-treatment-overview?search=fibromas%20treatment%20overview&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
10. Cerella G. (2014). Miomas Uterinos, guía de práctica clínica. Junio 11,2020, de OSECAC Sitio web: https://www-osecac.org.ar/documentos/guias_medicas/GPC%202008/Ginecologia/Gin-70%20Miomias%20Uterinos_v0-14.pdf
11. Sepúlveda J, Alarcón MA.. (2016). Manejo médico de la miomatosis uterina. Revisión de la literatura. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*, 81(1), 48-55.
12. Vasquez F, Baró F, Palacios S, et al (2013). Acetato de ulipristal 5 mg en el manejo de los miomas uterinos. 2020, septiembre 5, de *Progresos de obstetricia y ginecología*, Elsevier Doyma Sitio web: https://www.researchgate.net/publication/257149224_Acetato_de_ulipristal_5_mg_en_el_manejo_de_los_miomias_uterinos
13. Hernández-Valencia M, Valerio-Castro E, Tercero-Valdez-Zúñiga CL, Barrón- VJ, Luna-Rojas RM. Miomatosis uterina: implicaciones [Internet]. Medigraphic.com. [citado 17 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/ginobsmex/gom-2017/gom179h.pdf>
14. Stovall D. (2001). Sintomatología clínica de leiomiomas uterinos. *Clinical obstetrics and gynecology*, 44 (2), 364-71.
15. Briceño-Pérez C, Alaña-Piña F, Briceño-Sanabria L, Briceño-Sanabria JC. Gran mioma uterino y embarazo: reporte de un caso. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2004;64(2):115-9. Sitio web: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0048-77322004000200007
16. Análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas en miomatosis uterina. Hospital Central de Maracay, Septiembre – Septiembre [Internet]. Edu.ve. [citado 17 de noviembre de 2021]. Disponible en: <http://mriuc.bc.uc.edu.ve/bitstream/handle/123456789/889/evinas.pdf?sequence=4>
17. Takeda Farmacéutica Compañía Limitada (Abril, 2018). LupronDepot. Junio 8, 2020, de Abbvie Sitio web: https://www.rxabbvie.com/pdf/luprongyne_SPA.pdf
18. Comité de medicina reproductiva . (2015). Manejo médico de miomatosis uterina . Junio 15, 2020, de FLASOG Sitio web: <http://www.fasgo.org.ar/images/MANEJO-MEDICO-DE-MIOMATOSIS-UTERINA-2015.pdf>
19. Jacques Donnez, Tetyana F. Tatarchuk et al para el Grupo de estudio Pearl I. (2012, febrero 2). Acetato de ulipristal versus placebo para el tratamiento con fibromas antes de la cirugía. *The new england journal of medicine*, 366, 409-420.
20. Jacques Donnez, Janusz Tomaszewski et al para el Grupo de estudio Pearl II. (2012, febrero 2). Acetato de ulipristal versus acetato de leuprolida para fibromas uterinos. *The new england journal of medicine*, 366, 421-432.
21. Lethaby A, Vollenhoven B, Sowter MC. Terapia pre operatoria para fibromas uterinos con análogo de GnRH antes de la histerectomía o miomectomía. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001;(2):CD000547.