

# Efectos del tratamiento hormonal sustitutivo de la menopausia sobre los miomas uterinos. Estudio prospectivo durante 4 años

J. López-Olmos

Servicio de Ginecología. Unidad de Menopausia. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia. España.

## SUMMARY

We present a four year prospective study of the fibroid volumes in 54 postmenopausal women having HRT.

The mean age was 50 years. Mean age at menopause was 47.22 years. Mean time of use of HRT was 4 years (1-8 years). Both transdermal oestrogens plus oral progesterone were used, 68.51% in a continuous regime, 31.48% in a cyclical regime and Tibolone in 9.25%.

In one case (1.85%) necrosis of the fibroid was diagnosed, with two episodes in the same year.

Diagnostic and/or surgical hysteroscopy was performed in 8 cases (14.81%) and hysterectomy in 6 cases (11.11%).

The fibroid mean initial volume was 64.24 cc, and the mean final volume was 37.8 cc. In conclusion, in 23 of the 59 valued (39%) the fibroid volume increased.

In our opinion, the use of HRT with fibroids is not contraindicated, but serial U/Scan control is required.

## INTRODUCCIÓN

Los miomas en la posmenopausia se dan en el 10-15%. Su tamaño disminuye por el hipoestronismo. El uso de tratamiento hormonal sustitutivo (THS) de la menopausia se consideró contraindicación relativa con miomas, a pesar de que dosis bajas de estrógenos más gestágenos (E + P) no aumentan el tamaño del mioma. El tamaño del mismo depende de valores estrogénicos plasmáticos y de concentración de receptores a estrógenos y progesterona<sup>1</sup>.

Los estrógenos estimulan la proliferación celular y aumentan la síntesis de ADN en las células musculares<sup>2</sup>. La concentración plasmática de estrógeno es

normal en mujeres con miomas, pero hay acción aumentada por el aumento de receptores de estrógenos/receptores de progesterona y de receptores de estrógenos/receptores de andrógenos. La progesterona también influye en el crecimiento del mioma.

Los estrógenos inducen síntesis de receptores de progesterona, de factor de crecimiento epidérmico (EGF) y factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-I). Los miomas son hormonodependientes, aparecen tras la pubertad y regresan en la menopausia. Aumentan de tamaño, con impregnación hormonal excesiva<sup>3</sup>, como en el embarazo y a dosis farmacológicas de E + P.

El mioma prolifera más activamente en la fase secretora del ciclo menstrual. En el climaterio, el mioma no prolifera sin hormonas. En un estudio<sup>4</sup>, el índice de proliferación cuantitativo fue más alto en la premenopausia que en la posmenopausia. Pero con THS hay igual actividad que en la premenopausia.

Hoy día, los miomas no son una contraindicación para el THS en la posmenopausia, porque, si se produce el crecimiento del mioma se da en los primeros 6 meses de tratamiento<sup>5</sup>, y no constituye un problema. Con miomas puede aumentar la frecuencia de sangrado anormal. Cuando éstos son submucosos, hay mayor riesgo de sangrado. Con THS y miomas submucosos podría haber sangrado prolongado, lo que requeriría tratamiento quirúrgico histeroscópico. Con mujeres asintomáticas la pauta habitual es usar la THS y vigilar el sangrado.

En este trabajo prospectivo de 4 años, estudiamos a las pacientes con THS y miomas, de forma seriada ecográfica, calculando volúmenes de mioma, para comprobar si hubo crecimiento de los mismos.

## MATERIAL Y MÉTODOS

En el Servicio de Ginecología del Hospital Arnau de Vilanova de Valencia, y en su Unidad de Menopausia, hemos estudiado, durante 5 años a las pacientes con

Aceptado para su publicación el 8 de enero del 2001.

**TABLA I. Distribución anual de medidas y volúmenes de los miomas por caso**

CASO	1996				1997				1998				1999			
	M1	M2	M3	VOL	M1	M2	M3	VOL	M1	M2	M3	VOL	M1	M2	M3	VOL
1	37	26	14	56,4	31	43	15	83,8				0,0				0,0
3	44	59	45	489,3	49	52	40	426,9	35	23	31	104,5				0,0
4A	30	30	23	86,7	30	30	23	86,7	25	24,7	9	22,8	0	0	0	0,0
4B				0,0	23	23	23	51,0	10	15,7	5	3,4	0	0	0	0,0
5	12	12	12	7,2	14	15,4	7	6,3	19	16	10	12,7	14,6	19,2	11	12,9
6	27	25	17	48,1	33	23	18	57,2	16	32	12	25,7	15,9	18,7	12	14,9
7	12	12	12	7,2	0	0	0	0,0	0	0	0	0,0	0	0	0	0,0
8	41	35	15	90,2	40	35	15	88,0	49	34	14	97,7	36,2	39	23	136,0
9A	0	0	0	0,0	56	30	22	154,8	41	25	17	73,0	30,6	28,2	14	50,6
9B	0	0	0	0,0	30	30	12	45,2	33	25	15	51,8	23,3	29,6	13	37,6
10	18	19	10	14,3	18	19	10	14,3	15	18,8	10	11,4	14,2	18,9	9	10,1
12	21	20	10	17,6	0	0	0	0,0	0	0	0	0,0	31,5	21,9	11	31,8
14A	20	11	20	18,4	20	11	20	18,4	15	18	9	10,5	18,1	23,2	10	17,6
14B				0,0				0,0	17	23,6	12	19,9	29,6	22,3	14	37,3
15	30	32	12	48,3				0,0	0	0	0	0,0	0	0	0	0,0
16	24	20	10	20,1				0,0	22	22,4	10	20,5	26,7	31,3	18	63,0
17	16	17	10	11,4	17	18	10	12,8	21	24,9	14,5	31,6	20,2	30,7	11	28,6
18A	0	0	0	0,0	22	19	7	12,3	22	24,8	12	26,9				0,0
18B				0,0	19	20	6	9,6	20	9,9	8	6,6				0,0
19	35	30	18	79,2	0	0	0	0,0	0	0	0	0,0	0	0	0	0,0
20	23	13	8	10,0	20	22	7	12,9	16	10	5	3,4	18	14	10	10,6
21	10	12	5	2,5	10	12	5	2,5	0	0	0	0,0	0	0	0	0,0
22	0	0	0	0,0	0	0	0	0,0	19	24	15	28,7	0	0	0	0,0
24A	29	10	6	7,3	0	0	0	0,0	10	15	5	3,1	0	0	0	0,0
24B				0,0				0,0	14	17	7	7,0				0,0
25	0	0	0	0,0	10	10	5	2,1	12	12	12	7,2	0	0	0	0,0
26	0	0	0	0,0	11	9	5	2,1	0	0	0	0,0	14,7	19	9	10,5
28	34	32	15	68,4	30	22	11	30,4				0,0				0,0
29	30	30	30	113,1	0	0	0	0,0				0,0				0,0
31				0,0	0	0	0	0,0	6,5	8,6	4	0,9	13,3	9,3	6	3,1
32	35	25	12	44,0	17	9	7	4,5	34	29	13	53,7	0	0	0	0,0
33	0	0	0	0,0	0	0	0	0,0	12	18	7	6,3	13,8	19,4	11	12,6
34	38	35	20	111,4	35	38	20	111,4	22	26	8	19,2	30,2	37,7	21	100,2
35				0,0	11	10	5	2,3	8,3	17,3	7	4,2	0	0	0	0,0
36	0	0	0	0,0	0	0	0	0,0	30	32,7	23	95,8	24,2	30,3	14	43,0
37	23	20	18	34,7	23	20	18	34,7	28	38,7	14,5	65,3	16,4	21,6	11	16,3
38	28	20	11	25,8	0	0	0	0,0	0	0	0	0,0				0,0
39A	0	0	0	0,0	18	21	8	12,7	16	24	10	16,1	18	29	10	21,9
39B				0,0				0,0	21	16	13	18,3				0,0
39C				0,0				0,0				0,0				0,0
41A	22	32	11	32,4	23	17	10	16,4	22	18	12	19,9	17	20	13	18,5
41B	32	45	13	78,4				0,0				0,0				0,0
42A	20	20	20	33,5	30	25	20	62,8	32	30	30	120,6	32	30	30	120,6
42B	20	20	20	33,5	20	20	20	33,5	20	20	20	33,5	20	20	20	33,5
43	30	30	20	75,4	35	30	25	110,0	35	30	28	123,2	35	30	30	131,9
45				0,0	20	20	20	33,5	20	20	20	33,5	20	25	25	52,4
46				0,0	20	25	20	41,9	25	25	22	57,6				0,0
47				0,0	30	25	30	94,2	30	30	30	113,1	30	30	30	113,1
48A	30	30	30	113,1	35	30	35	153,9	35	30	35	153,9	35	30	35	153,9
48B	20	25	20	41,9	20	25	20	41,9	20	25	20	41,9	20	25	20	41,9
49A				0,0	30	30	30	113,1	35	30	30	131,9				0,0
49B				0,0				0,0	64	60	50	804,2				0,0
50A				0,0	15	20	25	31,4	15	20	15	18,8	15	20	15	18,8
50B				0,0	20	20	20	33,5	20	20	20	33,5	20	20	20	33,5
51				0,0	35	30	30	131,9	36	35	30	158,3	36	36	30	162,9
52A				0,0	20	20	20	33,5	20	20	22	36,9	22	22	20	40,5
52B				0,0	25	20	20	41,9	27	25	20	56,5	27	27	30	91,6
53A	21	20	20	35,2	25	20	20	41,9	25	20	20	41,9	30	30	40	150,8
53B	30	30	20	75,4	30	30	30	113,1	30	30	30	113,1	30	20	20	50,3
54	35	30	30	131,9	37	35	35	189,9	37	39	35	211,6	35	30	30	131,9

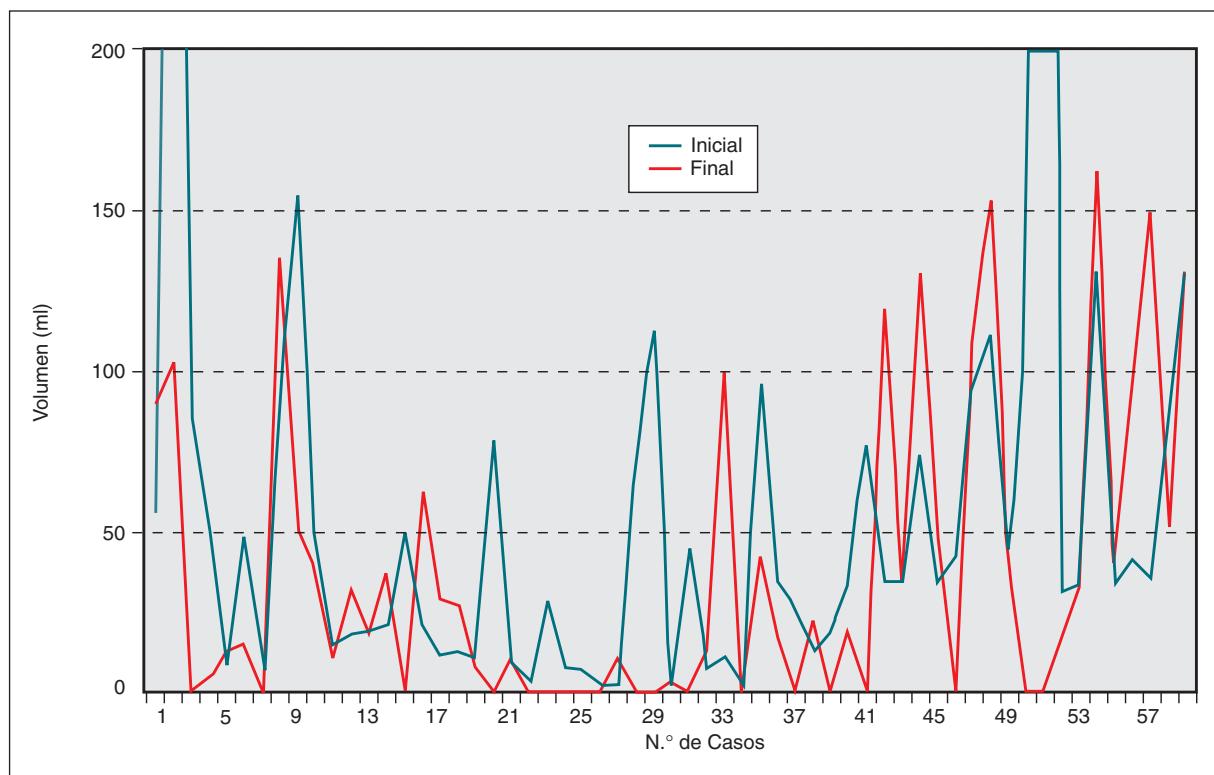


Fig. 1. Miomas. Volumen inicial-volumen final.

miomas, usuarias de THS de la menopausia. En total son 54 casos (38 corresponden a la unidad de menopausia del hospital, tres a la consulta de ginecología general del autor en Liria, Valencia, y los 13 restantes corresponden a la consulta de menopausia ambulatoria en Burjasot, Valencia).

Se trata de un estudio prospectivo a 4 años, para comprobar el efecto del THS sobre el crecimiento de los miomas o la ausencia de éstos.

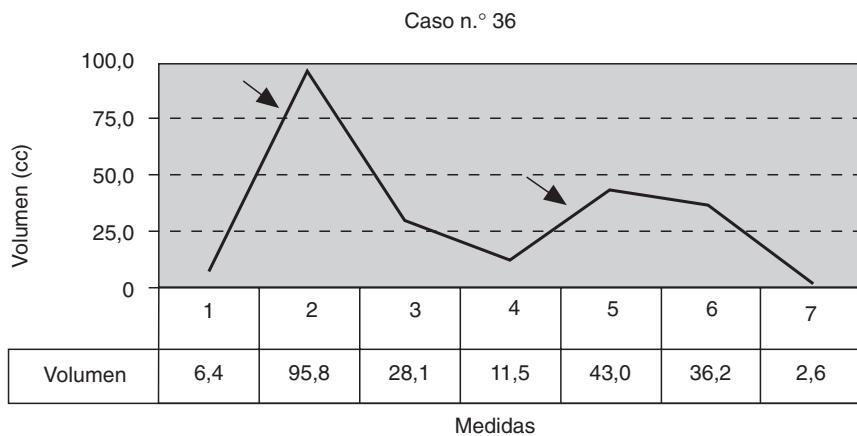
El seguimiento ecográfico de los casos se realizó con ecógrafos Siemens Sonoline prima, en la consulta del hospital; Aloka SSD-500 en la consulta de Liria y Aloka SSD-280-LS en la consulta de Burjasot, con los dos mismos observadores. Para los cálculos se ha considerado un mínimo de dos observaciones y, habitualmente, tres o cuatro. La explicación es que, al principio de 1996, no dispusimos de sonda vaginal en todos los aparatos o bien que en algunos casos las pacientes no se presentaron en la consulta el año en que falta el valor. Hemos excluido 8 casos para los cálculos (casos 2, 11, 13, 23, 27, 30, 40 y 44), bien por no tener los valores mínimos requeridos, bien por haber dejado el tratamiento al ser intervenidas mediante his-

terectomía (casos 2, 11, 13, 30, 44 y 49), o bien por haber sido contraindicado por cáncer de mama (casos 26 y 46) u otro motivo (caso 53).

Se han considerado tres valores en cada una de las mediciones realizadas (medidas A, B y C), considerando cada una de ellas como los radios de un elipsode (el que forma hipotéticamente el mioma de cada paciente). A continuación, mediante la utilización de la fórmula  $4/3\pi (A \cdot B \cdot C)$  se consiguió determinar el volumen de dicho elipsoide y, por tanto, el volumen del mioma. Ésta es la misma sistemática que ya empleamos en otro trabajo anterior sobre grandes miomas en el embarazo y el parto<sup>6</sup>.

Los casos que en la tabla I se señalan con A y B (2 miomas) se han contado en las gráficas como individuales. En la figura 1, volumen inicial-volumen final, caso por caso, A y B, entre la primera y la última medidas reales, cuando el volumen es cero, significa que el mioma no se ha detectado en la ecografía.

El caso 36, en el que se produjo la necrobiosis del mioma, se ha estudiado con todo detalle y se representa en la figura 2.



Fecha	A	B	C	VOLUMEN
5/2/1998	16	16	6	6,4
21/2/1998	30,4	32,7	23	95,8
28/5/1998	20	24	14	28,1
3/8/1998	16	19	9	11,5
11/2/1999	24,2	30,3	14	43,0
22/4/1999	24,1	27,6	13	36,2
16/12/1999	9,2	13,5	5	2,6

Fig. 2. Caso 36. Necrobiosis del mioma. Evolución.

En el estudio estadístico se calculan rangos, medias y desviaciones estándar para los datos cuantitativos, y porcentajes para los datos cualitativos. Los cálculos estadísticos y las comprobaciones gráficas se han realizado con el software Excel de Microsoft instalado en un ordenador personal con procesador Pentium.

## RESULTADOS

La serie comprende 54 casos. La edad media (DE) es de 49,9 años (DE, 4,33; rango, 39-58 años). La paridad media, como gestaciones, partos y abortos fue: gestaciones, 2,20 (1,37; rango, 0-6); partos, 1,98 (1,20; rango, 0-5), y abortos, 0,24 (0,58; rango, 0-3). La edad media a la menopausia fue 47,22 años (4,48; rango, 39-55 años).

Las pautas utilizadas fueron: estrógenos transdérmicos (estradiol [E]) y gestágenos (G) orales, de forma continua, en 37 casos (68,51%). Los gestágenos utilizados fueron: acetato de medroxiprogesterona [AMP], medrogestona y progesterona micronizada. De forma cíclica se administró E + G en 17 casos (31,48%) y ti-

bolona en cinco (9,25%).

Se produjo sangrado con estas pautas en 34 casos (62,96%). El tipo de sangrado fue normal, tipo menstrual en 22 casos (40,74%); marcado o manchado tipo *spotting* en 8 casos (14,81%), y metrorragias en 4 casos (7,40%). Con los años de tratamiento, el sangrado se fue reduciendo y/o desapareciendo.

Los tipos de miomas fueron: intramural en 47 casos (87,03%); subseroso, en 4 casos (7,40%), e intramural y submucoso en tres (5,55%).

Los miomas fueron únicos en 32 casos (59,25%); hubo varios miomas (2-3) en 17 casos (31,48%), y en 5 casos (9,25%) había varios miomas pequeños en número mayor de tres.

Ningún caso cursó con dolor durante el tratamiento, salvo el 36, en una mujer de 39 años en el que se



Fig. 3. Caso 2. Pieza de histerectomía por útero miomatoso.

produjo una necrobiosis del mioma en 1998 con aumento del tamaño, que de 6,4 pasó a 95,8 cc. Fue tratada con reposo en cama, analgésicos y antiinflamatorios, y se redujo la dosis del estrógeno del preparado que llevaba con pauta cíclica. En 1999 presentó otro episodio de menor cuantía, llevando pauta continua, el volumen pasó de 11,5 a 43 cc. Tamién cedió con dicho tratamiento. En la última medición el volumen fue 2,6 cc, siendo el menor que ha tenido hasta la fecha, manteniendo el THS.

El tiempo de uso del THS en estas pacientes ha oscilado entre uno y 8 años, con una media de 3,96 años.

Durante el estudio, surgió otra patología en 7 casos (12,96%). En el caso 1 se halló incontinencia urinaria de esfuerzo, por lo que se practicó una histerectomía vaginal y plastias; también ocurrió en el caso 32. El caso 25 presentó pólipos cervicales. Los casos 27 y 30 tuvieron pólipos endometriales. El caso 26 un cáncer de mama, y en el caso 29 hubo una hepatitis

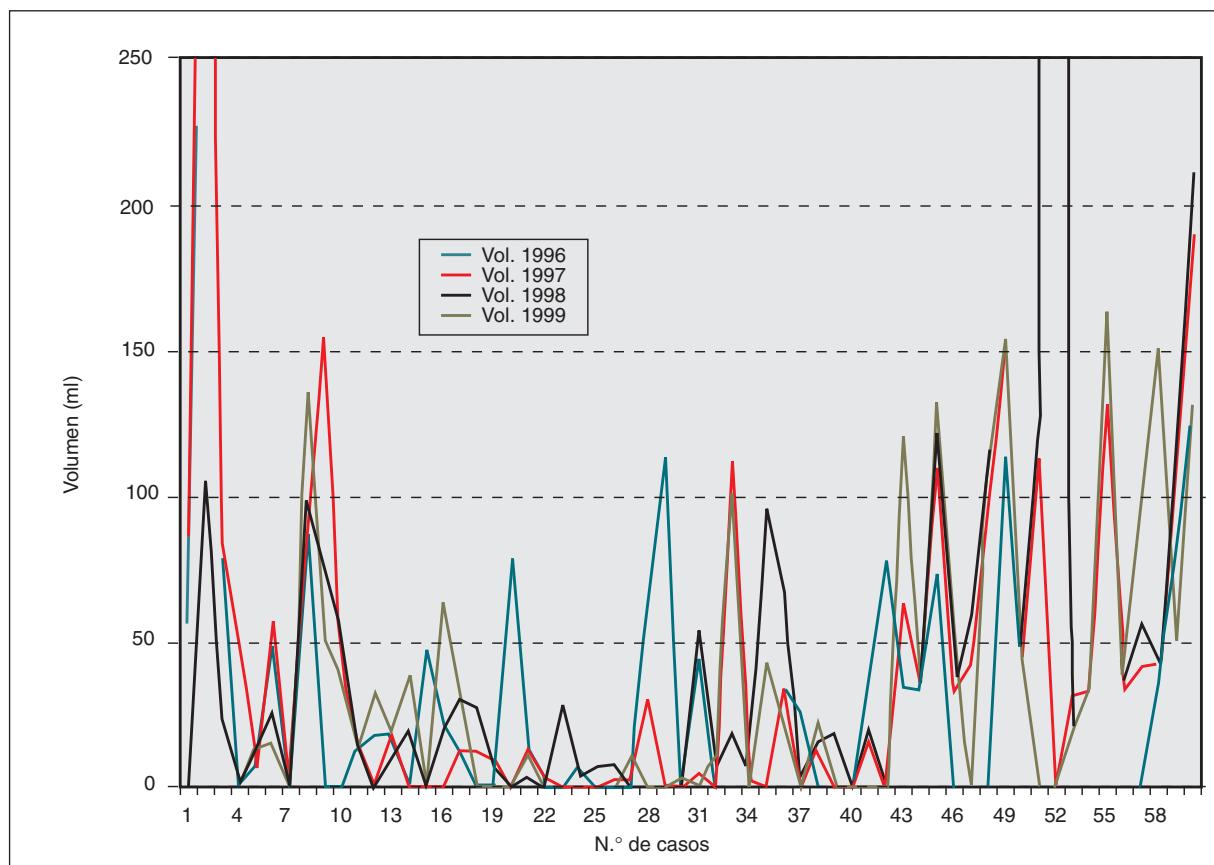


Fig. 4. Evolución de los miomas caso-años.

TABLA II. Evolución de la línea endometrial

CASO	1996	1997	1998	1999	2000	MEDIA
1	3,3	1,9				2,6
3	2	6	1,9	3,5		3,4
4	3	4	3,9	2		3,2
5	2,5	1,7	5	3,4		3,2
6	2,8	1,5	1,5	2,7		2,1
7	2	2,2	2,4	2		2,2
8		3	2,6	4,1		3,2
9		3	3,2	2,6		2,9
10	1	1	1	2,2		1,3
12	3	2,8	3	2		2,7
14	6	6,8	2,7	4,3		5,0
15	3		4,6	3,6		3,7
16	4		2	2,3		2,8
17	3	2,4	1	1,8		2,1
18	2	1	2,4	3		2,1
19	1,7	7,9	2,4	3		3,8
20		5	2,3	2,8		3,4
21		2	1,3	2,1		1,8
22	3	1,8	2,4	3,5		2,7
24	5	2,2	2,8	6,8		4,2
25	4	4	1,9	2,8		3,2
26		3,5	1,9	5,6		3,7
27	9		1,9	1,5		4,1
28	5	3,6		3,9	3,9	4,2
31		3,2	3,4	5,2		3,9
32	3	2,4	1,7	1,9		2,3
33		4,5	3,6	3,2		3,8
34	2	4	3,6	0,5		2,5
35		6	4,5	3,5		4,7
36	6	6	3,1	3,5		4,7
37	1	2,4	2	1,7		1,8
38	2	7,2	4,8	4,8		4,7
39	5	5	3	5	4	4,5
40		5	3			4,0
41	6	5	3	3		4,3
42	4		4	4		4,0
43	5	4	4	4		4,3
45		2	4	4		3,3
46		3	3			3,0
47		4	4	3		3,7
48	5	4	3	4		4,0
50		4	4	4		4,0
51		4	3	3		3,3
52		3	3	4		3,3
53	4	5	4	4		4,3
54	5	5	5	4		4,8
Media	3,7	3,7	3,0	3,3	4,0	

crónica. En estos dos últimos casos se abandonó el tratamiento.

Se practicó histeroscopia diagnóstica y/o quirúrgica, por el mioma, por sangrados o por el diagnóstico asociado de pólipos endometriales en 8 casos (14,81%). Únicamente en el caso 51 se suspendió el tratamiento por aumento del mioma y sangrados.

Se practicó histerectomía en 6 casos: en el caso 2 por el útero miomatoso (fig. 3); en el caso 11 por un



Figs. 5 y 6. Caso 36. Ecografías. Necrobiosis del mioma.

mioma intraligamentario; en el caso 44 por útero miomatoso; en el caso 49 por un mioma submucoso; en el caso 13 por una hiperplasia microglandular focal, y en el caso 30 por una hiperplasia con atipias.

En la tabla II se presenta la evolución de la línea endometrial (LE) a lo largo de los años. Hemos incluido algún caso del año 2000, antes del cierre del estudio. La LE osciló entre 1,3 y 5 mm, y la media fue de 3,33 mm.

En la tabla I se presenta la distribución anual (años 1996-1999) de medidas y volúmenes de los miomas, por casos. Puede que falten las medidas de algún año, debido a que la paciente no se presentó ese año. Los casos con valores A y B se refieren a 2 miomas, y los que tienen valores A, B y C a 3 miomas. En las gráficas se han contado como individuales.

En la figura 4 se presenta la evolución de los mio-



Figs. 7 y 8. Caso 17.

mas caso-años. En la figura 1 se presenta la evolución de los miomas considerando el volumen inicial y el final. En resumen, hay un aumento en 23 de 59 valores (38,98%). Los volúmenes inicial y final son 64,24 y 37,79 ml, respectivamente.

En la figura 1 volumen inicial-volumen final, caso por caso, entre primera y última medidas reales, cuando el volumen final es cero significa que el mioma no ha sido detectado en esa ecografía.

En la figura 2 se presenta el caso 36, en el que se produce la necrobiosis del mioma, para ver su evolución. Se indican las fechas correspondientes de las medidas, para comprobar en la gráfica cuándo se dieron los dos episodios y su intensidad. En la misma figura se indica también la evolución de los volúmenes.

En las figuras 5 y 6 se presentan los hallazgos ecográficos del caso 36 (necrobiosis del mioma), correspondientes a las medidas segunda y tercera de 1998. Las figuras 7-12, dos por caso, se refieren a los casos



Figs. 9 y 10. Caso 5.

17, 5 y 14, en los que se produjo un aumento del volumen del mioma.

Como conclusiones podemos afirmar que a lo largo de 4 años el volumen del mioma con THS aumenta únicamente en un 39%, si repercusión clínica. Sólo en un caso de la serie se produjo necrobiosis del mioma (1,85%) durante el tratamiento con THS. En nuestra opinión, el THS no constituye contraindicación para los miomas. Pero deben seguirse controles ecográficos, sobre todo si hay problemas clínicos como sangrados excesivos, según la pauta y la paciente. En caso de grandes miomas, sería aconsejable la intervención quirúrgica para el beneficio de la paciente.

## DISCUSIÓN

El tratamiento de los miomas debe ser individualizado, y la estrategia dependerá de síntomas graves en relación con el mioma<sup>7</sup>. Se recomienda la histerecto-



Figs. 11 y 12. Caso 14.

mía cuando hay un mioma de más de 3 meses de gestación. Aunque se puede hacer un tratamiento conservador (o la miomectomía) antes de los 40 años, por si la mujer aún quiere preservar su fertilidad con vistas a la reproducción. Más importante que el tamaño uterino es la localización y el número de miomas. Tras la menopausia, el útero y los miomas disminuyen de tamaño. Con THS no aumenta el tamaño del mioma. Debe controlarse a los 6 meses y al año. Y si hubiera crecimiento del mioma, se debe practicar la histerectomía.

Con THS, el problema que surge con los miomas es el sangrado en el 10-70% de los casos<sup>8</sup>. Los miomas submucosos aumentan tres veces el riesgo de sangrado anormal (*odds ratio [OR]* = 3,34). Con THS este riesgo también aumenta. No se han hallado diferencias entre la presencia de uno o varios miomas.

La ecografía transvaginal sirve para identificar la afección endocavitaria uterina, así como para excluir la malignidad en la posmenopausia<sup>9</sup>.

Los miomas tratados con miomectomía de forma conservadora para la fertilidad pueden recurrir en un 5-45% a los 3-5 años de la miomectomía<sup>10</sup>. La recurrencia aumenta con la edad y el número de miomas, y es mayor en la paciente nulípara y con miomas submucosos.

Con THS, estradiol percutáneo y AMP oral cíclico (durante 9-12 días) en 159 mujeres posmenopáusicas, controlando con ecografía vaginal antes y a los 6 y 12 meses postratamiento, ocurrió un aumento moderado del útero, del mioma y de la LE durante los primeros 6 meses, aunque esto no constituya ningún problema<sup>11</sup>.

El THS (E + P) también puede estimular los miomas extrauterinos. Así, se ha descrito un caso en vulva<sup>12</sup> en el área de la glándula de Bartholino en una mujer de 44 años, y un caso en el ligamento redondo<sup>13</sup> en una mujer de 59 años, hysterectomizada, y con 2 años de THS (estradiol y acetato de noretisterona). El crecimiento del mioma podría ser debido al gestágeno del THS.

Sener et al<sup>14</sup> en su estudio comparan 22 casos de miomas tratados con estradiol transdérmico más AMP (5 mg) continuo, con 18 casos tratados con 0,625 mg de estrógenos conjugados equinos (ECE) y AMP (2,5 mg) continuo. Hicieron una ecografía antes y al año de tratamiento. Hubo diferencias significativas entre ambos grupos. Los miomas aumentaron su volumen en el grupo transdérmico.

En un estudio prospectivo a un año de miomas asintomáticos en mujeres posmenopáusicas se comparan 50 casos tratados con tibolona 2,5 mg/día y 50 casos tratados con ECE, 0,625 mg/día más AMP, 5 mg/día<sup>15</sup>. Se concluye que ni la tibolona ni el THS a esas dosis producen un aumento o un crecimiento de los miomas. Para la incidencia de sangrado, sería preferible usar la tibolona.

Colacurci et al<sup>16</sup>, en un estudio prospectivo a un año, con THS secuencial (estradiol, 0,05 mg/día más acetato de nomegestrol, 5 mg/día) en 60 mujeres postmenopáusicas, distribuidas en tres grupos de 20 casos cada uno (el primero, A sin miomas; los otros, B y C, con miomas de menos de 3 cm y de más de 3 cm, respectivamente), con ecografía vaginal y Doppler, comprueban que el THS secuencial continuo no aumenta el volumen del mioma. Durante el THS hay riesgo de crecimiento del mioma con índice de muy baja resistencia. El índice de pulsatilidad predice el crecimiento del mioma antes de empezar el THS.

En un grupo de 40 mujeres posmenopáusicas con miomas de más de 20 mm, se administró tibolona a

20 mujeres y las otras 20 se mantuvieron sin tratamiento, durante un año<sup>17</sup>. Con ecografía vaginal, antes y después del tratamiento, no hubo diferencias en el volumen medio de los miomas. Con tibolona, en un 70% los miomas no aumentaron. La tibolona no afecta a los miomas y es un THS seguro.

Si se comparan THS: estradiol transdérmico, 50 µg + AMP, 10 mg/día, 12 días al mes, en 20 mujeres, frente a tibolona, 2,5 mg/día, en 18 mujeres, durante un año<sup>18</sup>, no hubo diferencias. Los miomas aumentaron en el primer grupo en los primeros 6 meses, aunque más tarde no lo hicieron. Con tibolona no hubo aumento de los miomas. En general, con miomas, la THS tiene un balance beneficio riesgo favorable. Cuando hay miomas submucosos y riesgo de sangrado se debe administrar tibolona.

Wahab et al<sup>19</sup> estudian a 176 mujeres tratadas con estradiol oral, 2 mg/día, y trimegestona oral, con 4 dosis (0,05; 0,1; 0,25, y 0,5 mg/día) los días 15-28 del ciclo, durante seis ciclos de tratamiento. Realizan histeroscopia basal (más biopsia de endometrio) y el día 24 del último ciclo de tratamiento. Comprueban que con miomas submucosos hay más sangrado y de mayor duración (con THS el riesgo es dos veces mayor). La histeroscopia con THS predice la ocurrencia de sangrado fuerte o imprevisto. Con alteraciones de sangrado con el THS, debe hacerse histeroscopia para descartar los miomas submucosos.

De la bibliografía comentada podemos extraer varias conclusiones:

1. El THS no está contraindicado con miomas asintomáticos<sup>20</sup>.
2. Con el THS los miomas pueden crecer de forma moderada, pero esto no constituye ningún problema<sup>11,14,18</sup>.
3. Con tibolona, los miomas no aumentan<sup>15,17,18</sup>, y es preferible administrarla con miomas submucosos.

Finalmente, en nuestro trabajo los volúmenes de los miomas aumentaron en un 39% (23 de 59 valores) de casos individuales, pero no aumentó el volumen medio, comparando el inicial (64,24 cc) frente al final (37,79 cc).

La necrobiosis del mioma, que se produjo en un caso (1,85%), es la degeneración roja del mioma y se asocia con dolor. A nuestro caso le ocurrió en dos ocasiones a lo largo de los 4 años de THS, pero se resolvió con tratamiento médico y mantiene el THS.

En nuestra opinión, el THS (E + P) no constituye contraindicación para los miomas, pero deben seguirse controles ecográficos seriados para comprobar la evolución del crecimiento.

No podemos opinar sobre la tibolona, ya que sólo se han tratado 5 casos, y únicamente en uno aumentó el volumen discretamente.

## RESUMEN

Presentamos un estudio prospectivo a 4 años de la evolución de los volúmenes de los miomas en 54 mujeres posmenopáusicas con THS.

La edad media fue 50 años. La edad media a la menopausia fue 47,22 años. El tiempo medio de uso de THS fue de 4 años (entre 1-8 años). Se utilizaron estrógenos transdérmicos más progestágenos orales, de forma continua en el 68,51%; de forma cíclica en el 31,48%, y tibolona en el 9,25%.

En un caso (1,85%) se produjo necrobiosis del mioma, con dos episodios en el mismo año.

Se practicó histeroscopia diagnóstica y/o quirúrgica en 8 casos (14,81%) e hysterectomía en 6 casos (11,11%).

El volumen inicial medio de los miomas fue 64,24 cc, y el volumen final medio fue 37,8 cc.

La conclusión es que en 23 de 59 valores (39%) aumenta el volumen del mioma.

En nuestra opinión, el uso de THS con miomas no constituye una contraindicación, pero requiere controles ecográficos seriados, máxime si hay problemas clínicos o sangrados.

## AGRADECIMIENTO

A J. López-Vilaplana, matemático, por los cálculos volumétricos y gráficos del crecimiento de los miomas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Parrilla Paricio JJ, López-López E, Abad Martínez L. Miomas en la peri y postmenopausia. Miomas, THS y contracepción. En: Cuadernos de Medicina Reproductiva. Vol. 5, n.º 1. Madrid: Ed. Médica Panamericana, 1999; 229-252.
2. Nappi C, Palomba S, Tommaselli GA, Affinito P, Sammartino A, Arienza M. Menopausia. Tratamiento hormonal de reemplazo y leiomiomatosis uterina. En: Pérez-López R, editor. Climaterio y envejecimiento. Medicina basada en la evidencia. Zaragoza: SEISGE, 1999; 143-158.
3. Jamin C. Contraception, THS et myomes. J Ginecol Obstet Biol Reprod 1999; 28: 768-771.
4. Laminen S, Rantala I, Helin H, Rorarius M, Tuimala R. Proliferative activity of human uterine leiomyoma cells as measured by automatic image analysis. Gynecol Obstet Invest 1992; 34: 111-114.
5. Mattson L-A, Granberg S, Risberg B. Tratamiento hormonal sustitutivo, enfermedad intrauterina y sangrado irregular (Fibroides). En: Whitehead M, editor. THS, guía del prescriptor. Carnforth: Parthenon, 1999; 57-59.

6. López Olmos J. Comportamiento de los grandes miomas en el embarazo y parto. *Clin Invest Gin Obst* 1991; 18: 313-325.
7. Friedman AJ, Haas ST. Should uterine size be an indication for surgical intervention in women with myomas? *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 751-755.
8. Akkad AA, Habida MA, Ismail N, Abrams K, Al-Azzawi F. Abnormal uterine bleeding on hormone replacement: the importance of intrauterine structural abnormalities. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 330-334.
9. Bakos O, Smith P, Heimer G. Transvaginal ultrasonography for identifying endometrial pathology in postmenopausal women. *Maturitas* 1995; 20: 181-189.
10. Fedele L, Parazzini F, Luchini L, Mezzopane R, Tozzi L, Villa L. Recurrence of fibroids after myomectomy: a transvaginal ultrasonographic study. *Hum Reprod* 1995; 10: 1795-1796.
11. Ylöstalo P, Granberg S, Bäkström A-Ch, Hirsvärvi-Lathi T. Uterine findings by transvaginal sonography during percutaneous estrogen treatment in postmenopausal women. *Maturitas* 1996; 23: 313-317.
12. Siegle JC, Cartmell L. Vulvar leiomyoma associated with estrogen/progestin therapy. A case report. *J Reprod Med* 1995; 40: 147-148.
13. Lösch A, Haider-Angeler MG, Kainz Ch, Breitenecker G, Lahodny J. Leiomyoma of the round ligament in a postmenopausal woman. *Maturitas* 1999; 31: 133-135.
14. Sener AB, Seckin NC, Özmen S, Gökmén O, Dogan N, Ekici E. The effects of hormone replacement therapy on uterine fibroids in postmenopausal women. *Fertil Steril* 1996; 65: 354-357.
15. De Aloysio D, Alieri P, Penacchioni P, Salgarello M, Ventura V. Bleeding patterns in recent postmenopausal outpatients with uterine myomas: comparison between two regimens of HRT. *Maturitas* 1998; 29: 261-264.
16. Colacurci N, De Francisca P, Cobellis L, Nazzaro G, De Placido G. Effects of hormone replacement therapy on postmenopausal uterine myoma. *Maturitas* 2000; 35: 167-173.
17. Gregorios O, Vitoratos N, Papadias C, Konarakis S, Costomenos D, y Chrysikopoulos A. Effects of tibolone on postmenopausal women with myomas. *Maturitas* 1997; 27: 187-191.
18. Fedele L, Bianchi S, Raffaelli R, Zanconato G. A randomised study of the effects of tibolone and transdermal estrogen replacement therapy in postmenopausal women with uterine myomas. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 88: 91-94.
19. Wahab M, Thompson J, Al-Azzawi F. The effects of submucous fibroids on the dose-dependent modulation of uterine bleeding by trimegestone in postmenopausal women treated with hormone replacement therapy. *Br J Obstet Gynecol* 2000; 107: 329-334.
20. Schwartz LB, Lazer S, Mark M, Nachtigall LE, Horan C, Goldstein SR. Does the use of postmenopausal hormone replacement therapy influence the size of uterine leiomyomata? A preliminary report. *Menopause* 1996; 3: 38-43.