

360 María Rita Espejo Catena^a
Francisco Tomás Bosch^b
Antonio Gallego Andrés^b
José Juan Santonja Lucas^b

^aServicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital de La Ribera. Alzira. Valencia. España.

^bServicio de Obstetricia y Ginecología .Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. España.

Correspondencia:

Dra. M.R. Espejo Catena.
Servicio de Obstetricia y Ginecología.
Hospital de La Ribera. Alzira.
Avda. Blasco Ibáñez, 88. 46470 Massanassa. Valencia. España.
Correo electrónico: maritaespejo@sego.es

Fecha de recepción: 6/7/05

Aceptado para su publicación: 4/4/06

Efecto de tibolona en el mioma uterino en pacientes tratadas con análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas

Effect of tibolone on uterine fibroids in patients treated with gonadotropin-releasing hormone analogues

RESUMEN

Objetivos: Evaluar la eficacia de tibolona, una molécula sintética con acción hormonal como terapia hormonal complementaria en la miomatosis uterina. Tibolona se ha mostrado eficaz en el tratamiento hormonal sustitutivo en la menopausia. Su débil acción estrogénica no debe modificar los efectos conseguidos en el útero miomatoso tras la administración de agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas, manteniendo la reducción del volumen uterino inducido por ellos.

Material y métodos: Un total de 125 pacientes en edad fértil o premenopáusicas, con ciclos menstruales regulares, diagnosticadas de miomatosis uterina y candidatas a tratamiento quirúrgico, fueron incluidas en un estudio prospectivo y aleatorizado, en el que se ensayaron 5 protocolos terapéuticos previos a la cirugía: grupo 1 o grupo control, 3 viales de acetato de goserelina depot, 3,6 mg; grupo 2, 3 dosis de acetato de goserelina depot, asociada a tibolona (2,5 mg diarios) desde el primer vial de goserelina hasta la intervención quirúrgica; grupo 3, 3 dosis

de acetato de goserelina depot, asociada a tibolona desde el segundo vial de goserelina hasta la intervención quirúrgica; grupo 4, 2 dosis de acetato de goserelina depot asociada a tibolona desde el segundo vial de goserelina hasta la intervención quirúrgica, y grupo 5, 3 dosis de acetato de goserelina depot asociada a estrógenos conjugados equinos, 0,625 mg, desde el segundo vial de goserelina hasta la intervención quirúrgica. Se evaluó ecográficamente la modificación del tamaño uterino y de los valores séricos de gonadotropinas y estradiol con los diferentes protocolos de tratamiento. Las diferencias se consideraron estadísticamente significativas para un valor de $p < 0,05$.

Resultados: Las reducciones medias del volumen uterino (%) fueron mayores en los 3 primeros grupos de tratamiento ($-30,1 \pm 16,7$; $-26,4 \pm 21,2$; $-25,1 \pm 22,5$; $-15,6 \pm 23$ y $-5,5 \pm 15,1$, respectivamente), con diferencias estadísticamente significativas respecto a este parámetro al comparar cada grupo con el grupo control (grupo 1). Las concentraciones medias de estradiol sérico (pg/ml) fueron, asimismo, inferiores en los 3 primeros

grupos (26.2 ± 11.2 ; 45.7 ± 49.1 ; 35.9 ± 20.3 ; 97.9 ± 110.3 ; 111.4 ± 63.2 , respectivamente) y estas diferencias fueron significativas.

Conclusiones: La terapia hormonal complementaria con tibolona influye mínimamente en la disminución del tamaño del útero miomatoso promovido por 3 dosis de goserelina depot.

PALABRAS CLAVE

Mioma uterino. Goserelina. Terapia *add-back*. Tibolona.

ABSTRACT

Objectives: To evaluate the effectiveness of tibolone, a synthetic steroid, as add-back therapy in patients diagnosed with leiomyoma. Tibolone has been demonstrated to be effective in inhibiting menopausal symptoms and in preventing post-menopausal bone loss. Its low estrogenic profile should not compromise the efficacy of gonadotropin-releasing hormone analogue (goserelin) in reducing the volume of uterine fibroids.

Material and methods: A group of 125 pre-menopausal women (with regular menstrual cycle) diagnosed with uterine leiomyomata suitable for surgical treatment were recruited in a randomized, prospective study that evaluated 5 treatment regimens: group 1 (control group), three doses of goserelin acetate depot (3.6 mg); group 2, 3 doses of goserelin acetate depot associated with tibolone (2.5 mg daily) from the first dose of goserelin until surgery; group 3, 3 doses of goserelin acetate depot associated with tibolone from the second dose of goserelin until surgery; group 4, 2 doses of goserelin acetate depot associated with tibolone from the second dose of goserelin until surgery, and group 5, 3 doses of goserelin acetate depot associated with conjugated equine estrogens (0.625 mg daily) from the second dose of goserelin until surgery. Modification of uterine size was evaluated with ultrasound examination and serum levels of gonadotrophins and estradiol were

evaluated with the different treatment protocols. Differences were considered significant when $p < 0.05$.

Results: The mean reductions in uterine volume (%) were greater in the first 3 treatment groups (-30.1 ± 16.7 ; -26.4 ± 21.2 ; -25.1 ± 22.5 ; -15.6 ± 23 y -5.5 ± 15.1 , respectively) and the differences were statistically significant when each group was compared with the control group (group 1). The mean concentrations of serum estradiol (pg/ml) were also significantly lower in the first 3 groups (26.2 ± 11.2 ; 45.7 ± 49.1 ; 35.9 ± 20.3 ; 97.9 ± 110.3 ; 111.4 ± 63.2 , respectively).

Conclusions: Add-back tibolone therapy does not significantly compromise the effect of goserelin acetate in patients with uterine fibroids.

KEY WORDS

Leiomyoma. Goserelin. Hormone replacement therapy. Tibolone.

INTRODUCCIÓN

El mioma uterino es una enfermedad dependiente de estrógenos, que aparece durante la edad fértil de la mujer, crece durante la gestación y disminuye su tamaño tras la menopausia.

Aunque el tratamiento definitivo de esta enfermedad sigue siendo la cirugía, se han propuesto diversas opciones de tratamiento médico, que resultan útiles como medidas adyuvantes y previas a la cirugía, como alternativa a ésta en pacientes cuyos síntomas no son tan intensos como para requerir un tratamiento más agresivo, o en las que rechazan la intervención quirúrgica.

Una de estas opciones de tratamiento médico son los análogos agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (aGnRH), cuya administración prolongada induce un hipogonadismo hipogonadotropo entre 1 y 3 semanas después de haber iniciado el tratamiento, lo cual, al igual que los estados hipoestrogénicos naturales, favorece la regresión del tamaño de los miomas¹.

362

Sin embargo, la administración de análogos de GnRH provoca efectos vasomotores y menopáusicos hipoestrogénicos, en ocasiones poco tolerados por las pacientes, y una desmineralización ósea que puede comprometer la calidad de vida futura².

Con el fin de minimizar estos efectos colaterales hipoestrogénicos sin alterar su efecto sobre las enfermedades dependientes de estrógenos, se introduce el concepto de terapia *add-back*, basada en la teoría del umbral estrogénico^{3,4}, que postula la existencia de una respuesta jerárquica de diferentes tejidos y lesiones dependientes de hormonas al estradiol y, por tanto, la posibilidad de una ventana terapéutica para esta hormona.

Aunque clásicamente se han empleado estrógenos conjugados equinos (ECE) combinados con gestágenos como terapia hormonal complementaria a la administración de análogos de GnRH^{3,5-8}, tibolona, una molécula sintética de acción hormonal, con acción específica de tejido, se ha introducido dentro del arsenal terapéutico de la terapia *add-back*⁹⁻¹⁵.

Tibolona es una molécula derivada de la 19-nortestosterona que presenta una actividad débil estrogénica, progestágena y androgénica^{16,17}. Esta molécula se ha mostrado eficaz como tratamiento hormonal sustitutivo en la menopausia, reduciendo los síntomas climatéricos y protegiendo el hueso^{9,10,18}.

El presente trabajo trata de estudiar si la disminución del tamaño del útero miomatoso que se consigue con los análogos de GnRH se mantiene con diferentes regímenes de tratamiento con tibolona como terapia *add-back*, o con ECE.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se diseñó un estudio prospectivo y aleatorizado que incluía a 125 pacientes no menopáusicas, con ciclos menstruales regulares y diagnóstico de miomatosis uterina susceptible de tratamiento quirúrgico.

El diagnóstico se estableció mediante estudio ecográfico y la indicación quirúrgica por presentar clínica asociada (hipermenorrea, menorragia, metrorragia, signos o síntomas derivados de la compresión de órganos vecinos) o un diámetro uterino superior a 12 cm.

Ninguna paciente presentaba enfermedades que contraindicaran la administración de esteroides.

Todas las pacientes elegidas aportaron su consentimiento expreso y firmado para ser incluidas en este protocolo de estudio en el que, mediante un programa informático de generación de números aleatorios, fueron asignadas a uno de 5 protocolos terapéuticos previos a la cirugía (fig. 1):

— Grupo 1 (25 pacientes): acetato de goserelina depot, 3,6 mg, a intervalos de 4 semanas, completando un total de 3 viales.

— Grupo 2 (25 pacientes): acetato de goserelina depot, 3,6 mg, a intervalos de 4 semanas, completando un total de 3 viales, asociada a tibolona (2,5 mg diarios) desde la primera administración de goserelina hasta la intervención quirúrgica.

— Grupo 3 (25 pacientes): acetato de goserelina depot, 3,6 mg, a intervalos de 4 semanas, completando un total de 3 viales, asociada a tibolona desde la segunda administración de goserelina hasta la intervención quirúrgica.

— Grupo 4 (25 pacientes): acetato de goserelina depot, 3,6 mg, a intervalos de 4 semanas, completando un total de 2 viales, asociada a tibolona desde la segunda administración de goserelina hasta la intervención quirúrgica.

— Grupo 5 (25 pacientes): acetato de goserelina depot, 3,6 mg, a intervalos de 4 semanas, completando un total de 3 viales, asociada a ECE, 0,625 mg, desde la segunda administración de goserelina hasta la intervención quirúrgica.

La exploración ecográfica se realizó por vía abdominal y/o transvaginal mediante un ecógrafo Sonoscope 30 (Kranzbüler, Alemania) con sonda convex abdominal de 3,5 MHz y transvaginal de 5 MHz antes de iniciar el tratamiento, y 3-5 semanas después de la última dosis del agonista de GnRH, antes de ser sometidas a la intervención quirúrgica (que se practicó entre 3 y 9 semanas después de la administración del último inyectable de goserelina depot).

El volumen uterino se calculó aplicando una fórmula modificada para el cálculo del volumen del elipsoide: $L \times AP \times T \times (4/3) \times 3.1416 \times 0.524$.

Junto a la exploración ecográfica postratamiento, se realizó un estudio analítico en el que se determinaron las concentraciones séricas de hormona foliculoestimulante (FSH), hormona luteinizante (LH) y estradiol.

Tabla 1 Motivos de exclusión del estudio

Motivo	n
Efectos secundarios	2
Abandono de intención de cirugía	8
Gestación	1
Inicio de otro tratamiento hormonal	1
Intervención antes de completar el tratamiento	4
Incumplimiento de protocolo	29

Tabla 2 Días transcurridos desde la última dosis de goserelina hasta la intervención quirúrgica ($p > 0,05$, NS)

	n	Media	DE
Grupo 1	20	41,4	37,5
Grupo 2	16	40,1	30,2
Grupo 3	19	41,5	31,8
Grupo 4	15	43,6	33,2
Grupo 5	7	41,9	35,6

NS: no significativo; DE: desviación estándar.

De las 125 pacientes incluidas inicialmente, 12 no prosiguieron el control en nuestro centro y fueron intervenidas, según la política sanitaria seguida en nuestra comunidad autónoma, en otros centros concertados a tal efecto.

Un grupo de 12 pacientes abandonó el estudio antes de su finalización por diversos motivos y 4 pacientes más fueron intervenidas antes de completar el protocolo de tratamiento (tabla 1).

De las 97 pacientes finales, en 20 de ellas la medición ecográfica del útero para el cálculo del volumen del elipsoide no se practicó de acuerdo con el protocolo de estudio, en alguna de las 2 exploraciones recomendadas, y en 9 pacientes más las determinaciones analíticas se practicaron fuera del período de 3-5 semanas que se estableció para ello (tabla 1).

En la última dosis de goserelina se administró una media de 46 días previos a la intervención quirúrgica ($46,9 \pm 29,5$) y no hubo diferencias entre los grupos estudiados (tabla 2).

El tratamiento estadístico se realizó mediante el programa Statview, versión 1.03, propiedad de Abacus Concepts, diseñado para Apple Macintosh, y el

programa SPSS, versión 7,5.2 S, propiedad de SPSS Inc., para PC.

Se aplicó un test de normalidad (test de Kolmogorov-Smirnoff). Todas las medias de las variables cuantitativas no mantenían el rango de normalidad y se compararon mediante pruebas no paramétricas (U Mann-Whitney o Kruskal-Wallis, según procedencia). Las diferencias se consideraron estadísticamente significativas para un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

El análisis de las modificaciones del volumen uterino en los 5 grupos de pacientes (tabla 3) demostró que la reducción más importante se produjo entre las incluidas en los 3 primeros protocolos de tratamiento; hallamos diferencias estadísticamente significativas al comparar las modificaciones en ml (Kruskal-Wallis, $p = 0,0079$) y próximas a la significación al comparar las modificaciones porcentuales medias respecto al volumen pretratamiento (Kruskal-Wallis, $p = 0,0543$).

No obstante, cabe destacar que la comparación estadística de las modificaciones medias del volumen uterino de cada uno de los grupos de trata-

Tabla 3 Modificaciones del volumen uterino ($p < 0,05$) y porcentuales ($p = 0,0543$)

	n	Volumen uterino (ml)	Volumen uterino (%)
Grupo 1	20	$-151,9 \pm 159,7$	$-30,1 \pm 16,7$
Grupo 2	16	$-100,5 \pm 123,4$	$-26,4 \pm 21,2$
Grupo 3	19	$-87,3 \pm 112,4$	$-25,1 \pm 22,5$
Grupo 4	15	$-9,7 \pm 58,2$	$-15,6 \pm 23$
Grupo 5	7	$-46,5 \pm 45,7$	$-5,5 \pm 15,1$

Tabla 4 Significación estadística de las modificaciones porcentuales medias del volumen uterino de los diferentes grupos respecto al grupo de tratamiento exclusivamente con acetato de goserelina

	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	Grupo 5
Grupo 1	$p = 0,7502$	$p = 0,5001$	$p = 0,0455$	$p = 0,004$

Tabla 5 Concentraciones plasmáticas basales y postratamiento de estradiol ($p < 0,05$)

	<i>n</i>	Estradiol (pg/ml)	
		Basal	Final
Grupo 1	18	119,6 ± 119,2	26,2 ± 11,2
Grupo 2	16	253 ± 165,4	45,7 ± 49,1
Grupo 3	14	127,6 ± 91,2	35,9 ± 20,3
Grupo 4	13	237,9 ± 119,5	97,9 ± 110,3
Grupo 5	7	358,6 ± 272,5	111,4 ± 63,2

Tabla 6 Concentraciones plasmáticas basales ($p > 0,05$, NS) y postratamiento de FSH ($p < 0,05$)

	<i>n</i>	FSH (mU/ml)	
		Basal	Final
Grupo 1	18	7,3 ± 5,5	6,9 ± 10,7
Grupo 2	16	8,2 ± 9,3	2,9 ± 2,9
Grupo 3	14	8,7 ± 8,5	3,9 ± 4,6
Grupo 4	13	5,7 ± 2,7	5 ± 2,1
Grupo 5	7	4,6 ± 1,9	12,4 ± 21,1

NS: no significativo; FSH: hormona foliculoestimulante.

Tabla 7 Concentraciones plasmáticas basales ($p > 0,05$, NS) y postratamiento LH ($p > 0,05$, NS)

	<i>n</i>	LH (mU/ml)	
		Basal	Final
Grupo 1	18	7 ± 6,2	2,3 ± 4,6
Grupo 2	16	10,7 ± 12,4	0,8 ± 1,9
Grupo 3	14	7,5 ± 8,7	0,6 ± 1,4
Grupo 4	13	9 ± 7,9	1,5 ± 1,5
Grupo 5	7	5,4 ± 3,8	1,3 ± 1,6

NS: no significativo; LH: hormona luteinizante.

miento con el grupo control, constituido por las pacientes a las que se administró exclusivamente goserelina, mostró datos interesantes (tabla 4).

No se encontraron diferencias significativas cuando se compararon, mediante la prueba de la U de Mann-Whitney, las reducciones medias (%) del volumen uterino de los grupos de tratamiento 2 y 3 con la reducción media (%) conseguida en el grupo 1 ($p = 0,7502$ y $p = 0,5001$, respectivamente).

Sin embargo, al comparar la reducción media (%) del tamaño uterino alcanzada en el grupo de pa-

cientes incluidas en el protocolo de tratamiento 1 con las modificaciones medias (%) conseguidas en las pacientes de los grupos 4 y 5, encontramos diferencias estadísticamente significativas (U de Mann-Whitney, $p = 0,0455$ y $p = 0,004$) (tabla 4).

Respecto a los valores hormonales, en todos los grupos se produjo una disminución de las concentraciones séricas medias de estradiol, FSH y LH en la determinación postratamiento practicada en los días que siguieron a la exploración ecográfica.

Las concentraciones medias de estradiol (tabla 5) en la analítica basal eran ligeramente inferiores en los grupos de tratamiento 1 y 3, con diferencias significativas (Kruskal-Wallis, $p = 0,002$). En estos grupos de pacientes, junto con en el grupo 2, se han conseguido menores cifras medias de estradiol postratamiento, con una gran significación estadística en las diferencias entre dichas medias (Kruskal-Wallis, $p = 0,0001$).

Los valores medios de ambas gonadotropinas quedan reflejados en las tablas 6 y 7. Hay que destacar que las diferencias encontradas en los valores basales de los distintos grupos de tratamiento no fueron significativas (Kruskal-Wallis: FSH, $p = 0,4764$; LH, $p = 0,8615$).

La comparación de las concentraciones séricas medias de FSH y LH postratamiento mostró un comportamiento desigual. Mientras la comparación de las medias de FSH sérica mostró diferencias estadísticamente significativas (Kruskal-Wallis, $p = 0,0015$), no ocurrió lo mismo con los valores medios de LH (Kruskal-Wallis, $p = 0,3081$).

DISCUSIÓN

Los miomas uterinos (leiomiomas, fibromas, fibromiomas o fibroides) son neoplasias benignas desde el punto de vista histológico y clínico, tan frecuentes en la práctica clínica que pueden detectarse en el 20-25% de las mujeres en edad reproductiva¹⁹.

En la etiopatogenia de los leiomiomas se han implicado numerosos factores hormonales (principalmente estrógenos y progestágenos), factores de crecimiento y alteraciones citogenéticas²⁰⁻²⁵.

Hay evidencias de que los estrógenos y gestágenos están implicados en el origen y el crecimiento de los miomas²⁶⁻³³, y que su efecto estaría mediado por factores de crecimiento, fundamentalmente el factor de crecimiento epidérmico (EGF), los factores de creci-

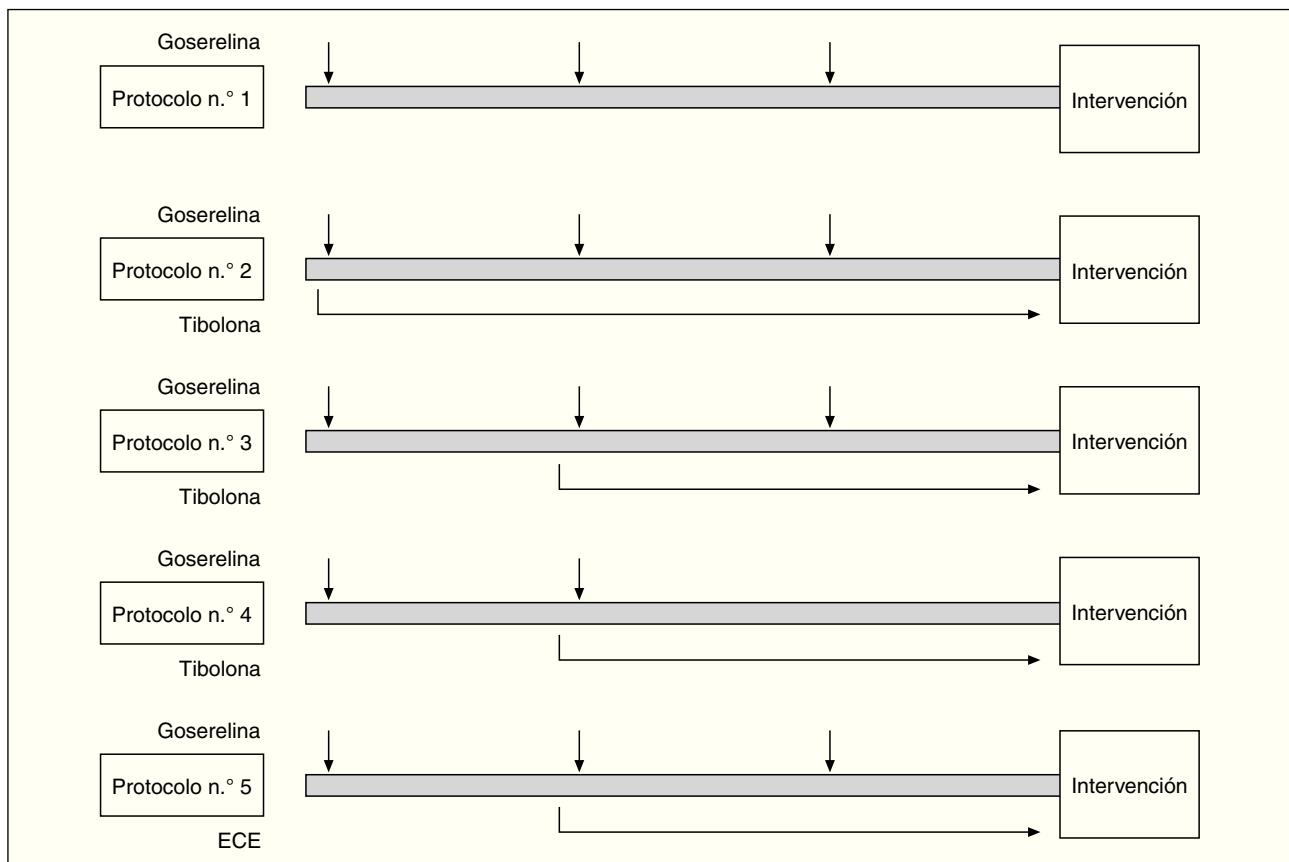


Figura 1. Esquema de los protocolos terapéuticos. ECE: estrógenos conjugados equinos.

miento insulínico I y II (IGF-I y II), el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) y el TGF-be-1 (factor de crecimiento transformante beta 1)³⁴⁻⁴¹.

No es de extrañar, pues, que el hipoestrogenismo hipogonadotropo inducido por la administración de aGnRH se haya mostrado eficaz en la reducción del tamaño de los miomas y el útero miomatoso.

La reducción del tamaño uterino oscila entre el 24 y el 60% del tamaño pretratamiento^{3,11-14,42-50}, después de 3-6 meses de terapia con análogos de GnRH.

Este efecto puede empezar a detectarse a partir de las 4 semanas de haberse iniciado la administración^{44,48}, siendo máxima a los 3 meses de la primera dosis de agonista^{42,51}.

Entre nuestras pacientes, las que recibieron 3 dosis de goserelina depot exclusivamente (grupo 1), la reducción fue del 30% ($30,1 \pm 16,7$).

Este dato es similar a los presentados por otros autores, como Lumsden⁴⁸ y Miller⁴³, quienes obtienen una reducción del 24,4 y el 23%, respectivamente, tras 3 meses de tratamiento con goserelina depot.

La utilización de otros análogos de GnRH, como triptorelina, leuprolide o nafarelina también se ha mostrado eficaz en la disminución del tamaño del útero miomatoso con resultados variables según los autores, aunque oscilando entre el 12,5%⁵² y el 61%¹¹ después de 3 meses de tratamiento.

Cuando el tratamiento con análogos se reduce a 8 semanas, Balasch⁵³ ha conseguido disminuir el volumen uterino en un 33,6%, y Golan⁵¹ en un 32%.

La disparidad entre los datos aportados en la bibliografía científica y por nosotros mismos se ha tratado de explicar, entre otras teorías, por la distinta sensibilidad de los miomas en función de sus características histológicas.

366

Podría ser que el contenido de colágeno de los miomas determinara la respuesta al tratamiento con agonistas de GnRH, ya que provocan una hipoplasia de las células a expensas de la reducción de su componente citoplasmático, aunque sin disminución de su número ni evidencia de necrosis o degeneración en su interior^{45,54}.

Respecto al efecto del tratamiento *add-back* sobre la modificación del tamaño del útero miomatoso, nosotros hemos logrado una reducción media del 25% aproximadamente cuando se administró aGnRH durante 3 meses asociado a tibolona (grupos de tratamiento 2 y 3), un 15% cuando se administraron 2 dosis de aGnRH junto a tibolona (grupo 4) y un 5% cuando se utilizó como terapia *add-back* en dosis de 0,625 mg de ECE.

Debe tenerse en cuenta que la disminución del estradiol plasmático es el elemento fundamental en la reducción del tamaño tumoral⁴⁵ y, en este sentido, cabe considerar que entre las pacientes que nosotros trattamos y evaluamos, sólo las incluidas en los grupos de tratamiento 1, 2 y 3 presentaron unas concentraciones medias de estradiol postratamiento propias de supresión hipofisaria (< 50 pg/ml), cuya reducción del tamaño uterino fue igual o superior al 25%. Se ha señalado que el inicio del tratamiento *add-back* simultáneamente con los aGnRH disminuye la eficacia de éstos en la reducción del volumen uterino⁵⁵.

Esta afirmación se basa en trabajos como el de West et al⁵⁶, quienes reducen un 18% el tamaño uterino al iniciar la administración de aGnRH junto al tratamiento *add-back* con 15 mg de acetato de medroxiprogesterona (AMP), y alcanzaban una reducción del 39% si demoraban 3 meses el tratamiento con el gestágeno. Friedman et al⁵⁷ sólo consiguieron disminuir un 14% el tamaño uterino al administrar simultáneamente leuprolide y 20 mg diarios de AMP.

Sin embargo, Palomba et al¹¹⁻¹³, utilizando 2,5 mg de tibolona como tratamiento *add-back* durante 6 meses, junto con 3,75 mg de leuprolide depot, desde la primera dosis, no encuentran diferencias significativas en la reducción del volumen uterino al comparar este grupo con otro en que sólo se administró el análogo.

Nosotros tampoco hemos encontrado diferencias en la modificación del tamaño uterino entre los gru-

pos en que la administración de tibolona se inició con la primera o la segunda dosis de goserelina depot (el 26,4 y el 25,1%, respectivamente), o entre éstos y el grupo en que sólo se administró goserelina (30,1%).

Sin embargo, el efecto sobre el tamaño uterino se redujo de una manera considerable cuando sólo se administraron 2 dosis de análogo (15,6%).

Al estudiar los valores séricos de gonadotropinas encontramos concentraciones dispares en los diferentes grupos que establecimos. La reducción de los valores séricos de FSH y LH suele evidenciarse a las 2 semanas de haber iniciado el tratamiento⁵¹, y presentar valores inferiores a 5-6 mU/ml, mientras se mantiene su administración^{51,58}.

Según Balasch⁵⁸, los valores de gonadotropinas (FSH y LH) son poco específicos como índice de supresión hipofisovárica ya que las concentraciones plasmáticas de gonadotropinas inmunorreactivas no reflejan con exactitud la supresión de gonadotropinas biorreactivas mientras se mantiene la administración de agonistas.

Compartimos con este autor esta opinión, ya que en el grupo de pacientes en que se administró sólo goserelina y que sirvió de grupo control en el estudio de la inhibición hipofisovárica, encontramos unas concentraciones de FSH postratamiento ligeramente superiores a las esperadas.

Apoyamos este argumento con el hecho de que fue en este grupo de tratamiento (grupo 1) en el que se consiguieron unas concentraciones medias de estradiol plasmático quirúrgico más bajas ($26,2 \pm 11,2$).

Este parámetro (estrogenemia inferior a 50 pg/ml) sería, para Balasch⁵⁸, el mejor indicador de inhibición hipofisaria.

Podemos concluir que en nuestra población de estudio, la terapia *add-back* con tibolona ha influido mínimamente en la disminución del tamaño del útero miomatoso promovido por goserelina depot, y que la menor regresión observada en otras pacientes parece más un efecto del menor número de dosis de goserelina depot que de la propia tibolona. Además, hemos comprobado que la terapia *add-back* con 0,625 mg de ECE interfiere en la reducción del tamaño del útero miomatoso, limitándola a un 5%.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hatchins F, Greenberg M. Clínicas de ginecología y obstetricia. Temas actuales. Miomatosis uterina. México: Nueva editorial Interamericana S.A.; 1995. p. 671-82.
2. Adashi E. Long-term gonadotrophin-releasing hormone agonist therapy: the evolving issue of steroid «add-back» paradigms. *Hum. Reprod.* 1994;9:1380-97.
3. Friedman A, Lobel S, Rein M, Barbieri R. Efficacy and safety considerations in women with uterine leiomyomas treated with gonadotropin-releasing hormone agonists: the estrogen threshold hypothesis. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163:1114-9.
4. Barbieri R. Hormone treatment of endometriosis: the estrogen threshold hypothesis. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;166:740-5.
5. Friedman A. 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;51:526-8.
6. Maheux R. Treatment of fibroids with the combination of the GnRH agonist goserelin (Zoladex) and hormone replacement therapy. 3rd International Workshop in Reproductive Endocrinology. Gleneagles: Advances in Reproductive Endocrinology; 1991. p. 135-46.
7. Maheux R, Lemay A. Treatment of perimenopausal women: potential long-term therapy with a depot GnRH agonist combined with hormonal replacement therapy. *Br J Obstet Gynecol.* 1992;99 Suppl:13-7.
8. Friedman A, Daly M, Juneau-Norcross M, Gleason R, Rein M, LeBoff M. Long-term medical therapy for leiomyomata uteri: a prospective, randomized study of leuprolide acetate depot plus either oestrogen-progestin or progestin «add-back» for 2 years. *Hum Reprod.* 1994;9:1618-25.
9. Motta M, Serio M. Sex hormones and antihormones in endocrine dependent pathology; basic and clinical aspects. Amsterdam: Elsevier; 1994. p. 409-15.
10. Taskin O, Yalcinoglu A, Kucuk S, Urian I, Buhur A, Burak F. Effectiveness of tibolone on hypoestrogenic symptoms induced by goserelin treatment in patients with endometriosis. *Fertil. Steril.* 1997;67:40-5.
11. Palomba S, Affinito P, Tommaselli G, Nappi C. A clinical trial of the effects of tibolone administered with gonadotropin-releasing hormone analogues for the treatment of uterine leiomyomata. *Fertil. Steril.* 1998;70:111-8.
12. Palomba S, Affinito P, Di Carlo C, Bifulco G, Nappi C. Long-term administration of tibolone plus gonadotropin-releasing hormone agonist for the treatment of uterine leiomyomas: effectiveness and effects on vasomotor symptoms, bone mass, and lipid profiles. *Fertil. Steril.* 1999;72:889-95.
13. Palomba S, Pellicano M, Affinito P, Di Carlo C, Zullo F, Nappi C. Effectiveness of short-term administration of tibolone plus gonadotropin-releasing analogue on the surgical outcome of laparoscopic myomectomy. *Fertil. Steril.* 2001;75:429-33.
14. Gocmen A, Kara IH, Karaca M. The effects of add-back therapy with tibolone on myoma uteri. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2002;29:222-4.
15. Di Lieto A, De Falco M, Mansueti G, De Rosa G, Pollio F, Staiabano S. Preoperative administration of GnRH-a plus tibolone to premenopausal women with uterine fibroids: evaluation of the clinical response, the immunohistochemical expression of PDGF, bFGF and VEGF and the vascular pattern. *Steroids.* 2005;70:95-102.
16. Van-der-Vies J. Pharmacological studies with Org OD14. *Maturitas.* 1987;Suppl:15-24.
17. Markiewicz L, Gurpide E. Estrogenic and progestagenic activities coexisting in steroid drugs: Quantitative evaluation by in vitro bioassays with human cells. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1994;48:89-94.
18. Compston J, Yamaguchi K, Croucher P, Garrahan N, Lindsay P, Shaw R. The effects of Gonadotrophin-releasing hormone agonists on iliac crest cancellous bone structure in women with endometriosis. *Bone.* 1995;16:261-7.
19. Buttram V, Reiter R. Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology and management. *Fert. Steril.* 1981;36:433-45.
20. Mark J, Havel G, Grepp C. Chromosomal patterns in human benign uterine leiomyomas. *Cancer Genet Cytogenet.* 1990;44:1-13.
21. Nilbert M, Heim S, Mandahl N. Trisomy 12 in uterine leiomyoma. *Cancer Genet Cytogenet.* 1990;45:63-6.
22. Rein M, Friedman A, Barbieri R, Pavelka K, Fletcher J, Morton C. Cytogenetic abnormalities in uterine leiomyoma. *Obstet Gynecol.* 1991;77:923-6.
23. Ligon AH, Morton CC. Leiomyomata: heritability and cytogenetics studies. *Hum Reprod Update.* 2001;7:8-14.
24. Takahashi K, Kawamura N, Ishiko O, Ogita S. Shrinkage effect of gonadotropin releasing hormone agonist treatment on uterine leiomyomas and t(12;14). *Int J Oncol.* 2002;20:279-83.
25. Arslan AA, Gold LI, Mittal K, Suen TC, Belitskaya-Levy I, Tang MS, et al. Gene expression studies provide clues to the pathogenesis of uterine leiomyoma: new evidence and a systematic review. *Hum Reprod.* 2005;20:852-63.
26. Yamamoto T, Takamori K, Okada H. Estrogen biosynthesis in leiomyoma and myometrium of the uterus. *Horm Metabol Res.* 1984;16:678-9.
27. Tiltman A. The effect of progestins on the mitotic activity of uterine fibromyomas. *Int J Gynecol Pathol.* 1985;489-96.
28. Kawaguchi K, Fujii S, Konishi I. Mitotic activity in uterine leiomyomas during the menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;160:637-41.
29. Murphy A, Kettell L, Morales A. Regression of uterine leiomyomata in response to the antiprogestrone RU 486. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;76:513-7.

368

30. Stewart EA. Gonadotropins and the uterus: is there a gonad-independent pathway? *J Soc Gynecol Invest.* 2001;8:319-26.
31. Flake GP, Andersen J, Dixon D. Etiology and pathogenesis of uterine leiomyomas: a review. *Environ Health Perspect.* 2003;111:1037-54.
32. Maruo T, Ohara N, Wang J, Matsuo H. Sex steroid regulation of uterine leiomyoma growth and apoptosis. *Hum Reprod Update.* 2004;10:207-20.
33. Mizutani T, Sugihara A, Honma H, Komura H, Nakamuro K, Terada N. Effect of steroid add-back therapy on the proliferative activity of uterine leiomyoma cells under gonadotropin-releasing hormone agonist therapy. *Gynecol Endocrinol.* 2005;20:80-3.
34. Lumsden M, West C, Bramley T. The binding of epidermal growth factor to the human uterus and leiomyomata in women rendered hypoestrogenic by continuous administration of an LHRH agonist. *Br J Obstet Gynecol.* 1988;95:1299-304.
35. Boehm K, Daimon M, Gorodeski J. Expression of the insulin-like and platelet-derived growth factor genes in human uterine tissues. *Mol Reprod Dev.* 1990;27:93-101.
36. Rein M, Friedman A, Pandian M, Heffner L. The secretion of IGF-I and IGF-II by explant cultures of fibroids and myometrium from women treated with a gonadotropin releasing hormone agonist. *Obstet Gynecol.* 1990;76:388-94.
37. Nelson K, Takahashi T, Bossert N. Epidermal growth factor replaces estrogen in the stimulation of female genital tract growth and differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1991;88:21-5.
38. Yeh J, Rein M, Nowak R. Presence of messenger ribonucleic acid for epidermal growth factor (EGF) and EGF receptor demonstrable in monolayer cell cultures of miometria and leiomyomata. *Fertil Steril.* 1991;56:997-1000.
39. Yamada T, Nakago S, Kurachi O, Wang J, Takekida S, Matsuo H, et al. Progesterone down-regulates insulin-like growth factor-I expression in cultured human uterine leiomyoma cells. *Hum Reprod.* 2004;19:815-21.
40. Liang M, Wang H, Zhang Y, Lu S, Wang Z. Expression and functional analysis of platelet-derived growth factor in uterine leiomyomata. *Cancer Biol Ther.* 2006;5:28-33.
41. Luo X, Levens E, Williams RS, Chegini N. The expression of Abl interactor 2 in leiomyoma and myometrium and regulation by GnRH analogue and transforming growth factor-(beta). *Hum Reprod.* 2006;21:1380-6.
42. Stewart E, Friedman A. Steroidal treatment of myomas: pre-operative and long-term medical therapy. *Sem reprod Endocrinol.* 1992;10:344-57.
43. Miller R, Frank R. Zoladex (goserelin) in the treatment of benign gynaecological disorders: an overview of safety and efficacy. *Br J Obstet Gynecol.* 1992;99 Suppl:37-41.
44. Hackenberg R, Gesenhues T, Deichert U, Duda V, Schmidt-Rhode P, Schulz K. The response of uterine fibroids to GnRH-agonist treatment can be predicted in most cases after one month. *Eur J Obstet Gynecol Reprod.* 1992;45:125-9.
45. Balasch J. Análisis del empleo de los análogos de GnRH (a-GnRH) en el tratamiento del mioma uterino. *Clin Invest Ginecol Obstet.* 1993;20:50-62.
46. Vercellini P, Bocciolone L, Colombo A, Vendola N, Meschia M, Bolis G. Gonadotropin releasing hormone agonist treatment before hysterectomy for menorrhagia and uterine leiomyomas. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1993;72:369-73.
47. Audebert A, Madenelat P, Querleu D, et al. Deferred versus immediate surgery for uterine fibroids: clinical trial results. *Br J Obstet Gynecol.* 1994;101 Suppl:29-32.
48. Lumsden M, West C, Thomas E, et al. Treatment with the gonadotrophin releasing hormone-agonist goserelin before hysterectomy for uterine fibroids. *Br J Obstet Gynecol.* 1994;101:438-42.
49. Somekawa Y, Chiguchi M, Ishibashi T, Wakana K, Aso T. Efficacy of ipriflavone in preventing adverse effects of leuproreotide. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:3202-6.
50. Palomba S, Russo T, Orio F, Tauchmanova L, Zupi E, Panici PL, et al. Effectiveness of combined GnRH analogue plus raloxifene administration in the treatment of uterine leiomyomas: a prospective, randomized, single-blind, placebo-controlled clinical trial. *Hum Reprod.* 2002;17:3213-9.
51. Golan A. GnRH analogues in the treatment of uterine fibroids. *Hum Reprod.* 1996;11 Suppl:33-41.
52. Szczurowicz A, Wydra D. GnRH analogs in treating uterine leiomyomata and endometriosis. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 1996;23:214-9.
53. Balasch J, Manau D, Mimó J, Durán M, Puerto B, Vanrell J. Ensayo de un tratamiento de rutina con un agonista de la hormona liberadora de gonadotropinas antes de la histerectomía abdominal por leiomioma. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1995;74:562-5.
54. Hutchins F, Greenberg M, editores. *Clínicas de ginecología y obstetricia. Temas actuales. Miomatosis uterina.* México: Nueva editorial Interamericana; 1995. p. 589-607.
55. Pickersgill A. GnRH agonists and add-back therapy: is there a perfect combination? *Br J Obstet Gynecol.* 1998;105:475-85.
56. West C, Lumsden M, Hiller H, Sweeting V, Baird D. Potential role for medroxyprogesterone acetate as an adjunct to goserelin (Zoladex) in the medical management of uterine fibroids. *Hum Reprod.* 1992;7:328-32.
57. Friedman A, Barbieri R, Doubilet P, Fine C, Schiff I. A randomised double-blind trial of a gonadotropin releasing hormone agonist (leuproreotide) with or without medroxyprogesterone acetate in the treatment of leiomyomata uteri. *Fertil Steril.* 1988;49:404-9.
58. Balasch J. *Manual práctico de hormonoterapia ginecológica.* Barcelona: Edika-Med; 1992. p. 70-85.