

Miomatosis uterina

Enfoque del tratamiento médico

Dra. Stephanie Viroga

Especialista en Ginecología.
Especialista en Farmacología y Terapéutica.
Posgrado en Endocrinología Ginecológica.
Asistente de Clínica Ginecológica B.
Profesora Adjunta del Departamento de Farmacología y Terapéutica.
Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.



Resumen: los miomas uterinos son tumores benignos del músculo liso uterino de carácter monoclonal. Un porcentaje son asintomáticos, pero aquellos sintomáticos tienen significativa morbilidad. Se destaca su dependencia hormonal tanto de estrógenos como de progestágenos.

Su manejo terapéutico es tan variable como su presentación clínica. El tratamiento médico incluye múltiples opciones, que van desde el tratamiento sintomático hasta lograr el control del sangrado anormal y la reducción del tamaño. Se dividen en 2 grandes grupos, hormonales y no hormonales. Dentro de los hormonales existe una amplia variedad, basados principalmente en generar un estado de hipoestrogenismo. Una novedad en el tratamiento es el grupo de fármacos moduladores selectivos de progesterona.

La amplia variedad de opciones terapéuticas médicas para la miomatosis obliga a individualizar la selección, ajustándose a cada paciente según la gravedad de la sintomatología y el objetivo terapéutico (preoperatorio, fertilidad, sintomático).

Abstract: uterine fibroids are benign tumors of the uterine smooth muscle with a monoclonal character. A percentage are asymptomatic, but those symptomatic have significant morbidity. It emphasizes its hormonal dependence of both estrogens and progestogens.

Its therapeutic management is as variable as its clinical presentation. Medical treatment includes multiple options, ranging from symptomatic treatment to control of abnormal bleeding and reduction of size. It is divided into 2 large groups, hormonal and non-hormonal. Within the hormonal ones there is a wide variety, mainly based on generating a state of hypoestrogenism. A novelty in treatment is the group of selective progesterone modulating drugs.

The wide variety of medical therapeutic options for the myomatosis obliges to individualize the selection according to the severity of the symptomatology and the therapeutic objective (preoperative, fertility, symptomatic).

Palabras clave: miomatosis, tratamiento médico, tratamiento hormonal, tratamiento no hormonal.

Key words: myomatosis, medical treatment, hormonal treatment, non-hormonal treatment.

Introducción

Los miomas uterinos son tumores benignos del músculo liso uterino de carácter monoclonal. Un porcentaje son asintomáticos, pero aquellos sintomáticos tienen significativa morbilidad con deterioro de calidad de vida, así como implicancias en el pronóstico reproductivo⁽¹⁾; incluso representa la causa más frecuente de histerectomía (40-60%)⁽²⁾.

La incidencia es variable, entre 5 a 77%, esto depende de la población estudiada, la edad y la técnica diagnóstica. La mayor incidencia con diagnóstico ecográfico es entre los 40 y 50 años (aproximadamente 40%), mientras que hasta

E-mail: stephyviroga@gmail.com

en el 70% de las histerectomías por diferentes etiologías se establece el diagnóstico de miomatosis⁽³⁾.

Los miomas pueden **ser únicos, aunque generalmente son múltiples** y varían en su tamaño y localización, clasificándose así en 3 subgrupos:

- subserosos,
- intramurales y
- submucosos.

En 2011, la Federación Internacional de Ginecología y Obstétrica realiza una nueva subclasificación⁽⁴⁾ (Ver Figura 1).

Se reconocen diferentes factores de riesgo para el desarrollo de los miomas: nuliparidad, menarca precoz, historia de dismenorrea, antecedentes familiares,

Sistema de clasificación de los miomas (FIGO)

SM - Submucosa	0	Intracavitaria pedunculado
	1	<50% intramural
	2	≥50% intramural
O - Otro	3	Contactos endometri; 100% intramural
	4	Intramural
	5	Subserosa ≤50% intramural
	6	Subserosa <50% intramural
	7	Subserosa pedunculada
	8	Otro (especifique por ejemplo, cuello uterino, parásitos)
Leiomiomas híbridos (impacto tanto en endometrio y serosa)	Dos números están enumerados separados por un guión. De acuerdo a la convención, el primero se refiere a la relación con el endometrio mientras que el segundo se refiere a la relación con la serosa. Abajo un ejemplo.	
	2-5	Submucosa y subserosa, cada uno con menos de la mitad del diámetro en las cavidades endometriales y peritoneales, respectivamente.

Figura 1

descendencia africana, obesidad y la edad, también se han descrito situaciones clínicas que aumentan su incidencia como la hipertensión arterial y la diabetes⁽⁵⁾.

Dentro de la etiopatogenia es ampliamente aceptada su dependencia de las hormonas ováricas, habiéndose demostrado el crecimiento con estrógenos basado en su frecuencia en la edad reproductiva, crecimiento durante el embarazo y regresión en la menopausia y evidenciado con estudios in vitro y en vivo. Se destaca su dependencia también de los progestágenos⁽⁶⁾ y no solo de los estrógenos, lo que tiene implicancia en las opciones terapéuticas disponibles.

La presencia de miomatosis abarca una amplia variedad de presentaciones clínicas, con un porcentaje de pacientes asintomáticas. En las pacientes sintomáticas, la naturaleza de sus complicaciones depende del número de miomas, tamaño y localización. El síntoma más frecuente es el sangrado uterino anormal, hasta en un 30%⁽⁷⁾. Otro síntoma es el dolor pélvico, que puede presentarse como dismenorrea o frente a complicaciones como degeneración o torsión del mioma, pero también el dolor puede relacionarse a la compresión de órganos vecinos (urinario y digestivo), así como síntomas disfuncionales de estos sistemas⁽⁸⁾. Es de destacar que la miomatosis puede coexistir con otras patologías como adenomiosis, pólipos endometriales y endometriosis (32%, 12% y 17% respectivamente) que pueden participar en la expresión clínica⁽⁹⁾.

El manejo terapéutico de esta patología es tan variable como su presentación clínica. Así la Sociedad Europea de Menopausia y Andropausia (EMAS), refiere que el tratamiento depende del tamaño de los miomas, la sintomatología y severidad, así como del deseo de fertilidad de la paciente⁽¹⁰⁾. El tratamiento definitivo de la

miomatosis es quirúrgico⁽¹¹⁾, sin embargo su indicación depende de lo anteriormente mencionado, debiendo ajustarse a esto. Incluso en muchas pacientes se opta por diferir la cirugía por riesgos anestésicos y quirúrgicos o incluso la proximidad a la menopausia (*esperando su resolución hormonal fisiológica*)⁽¹²⁾. En esta situación o en pacientes sin indicación quirúrgica, pero sintomática, es donde cobra importancia el tratamiento médico. En las pacientes asintomáticas no existe evidencia suficiente que apoye tratamiento médico o quirúrgico⁽¹³⁾. El tratamiento médico incluye múltiples opciones, que van desde el tratamiento sintomático hasta lograr el control del sangrado anormal y la reducción del tamaño, sin embargo estos tratamientos presentan limitantes por su perfil de efectos adversos lo que limita su uso en el tiempo. Por lo tanto el objetivo de la siguiente revisión bibliográfica es describir las diferentes opciones de tratamiento médico y establecer criterios para su selección.

Tratamiento médico

El tratamiento médico de los miomas incluye tratamiento hormonal y no hormonal.

Sus objetivos son aliviar los síntomas y signos, reducir su tamaño y mantener o mejorar la fertilidad.

Dada la naturaleza benigna de esta patología, los tratamientos conservadores médicos deben pretender minimizar las morbilidades en balance con los eventuales riesgos adversos del tratamiento⁽¹⁴⁾. En la tabla 1 se describen aquellas pacientes que se benefician de un tratamiento médico (Ver Tabla 1).

Dado el perfil estrógeno dependiente de los miomas es esperable su regresión en la menopausia, por lo que en aquellas pacientes en edad próxima a la edad esperada de la menopausia, puede optarse por un tratamiento médico para control de los síntomas esperando su resolución fisiológica en la posmenopausia⁽¹⁵⁾.

En el presente, algunas mujeres optan por posponer su paridad por lo que su primera gesta puede verse en los años de mayor incidencia de la miomatosis, pudiendo ser causa de esterilidad. Así, el tratamiento médico en estas pacientes, reviste valor como tratamiento único

Situaciones clínicas de miomatosis para tratamiento médico

Pacientes perimenopáusicas
Riesgos anestésicos quirúrgicos
Preservación de la fertilidad
Preoperatorio
Pacientes sintomáticas sin indicación quirúrgica

Tabla 1

o como tratamiento previo a las cirugías conservadoras como la miomectomía⁽¹⁶⁾.

En pacientes con indicación quirúrgica se puede indicar tratamiento médico para minimizar el sangrado, mejorar los niveles de hemoglobina previos o incluso disminuir el tamaño del mioma para facilitar la cirugía⁽¹⁷⁾.

Un aspecto no menor del tratamiento médico, que muchas veces impide su uso o limita su tiempo de uso, son los potenciales efectos adversos, incluso al suspenderlo por sus riesgos puede verse un efecto rebote⁽¹⁸⁾, hasta exacerbado.

El tratamiento médico se divide en 2 grandes grupos de medicamentos: hormonales y no hormonales (Ver Tabla 2).

En la base fisiopatológica de la dependencia hormonal de los miomas para su crecimiento, surge el planteo de generar de manera exógena una pseudomenopausia y reducir así su tamaño. También por su rol dependiente de progesterona aquellos fármacos anti progestágenos tienen un papel en el tratamiento. Por otro lado, el tratamiento no hormonal con sustancias pro coagulantes (*ácido tranexámico*) y antiinf amatorios no esteroideos (AINEs) tiene como objetivo el control de los síntomas como el sangrado uterino anormal y el dolor⁽¹⁹⁾.

Anticonceptivos hormonales orales

Como el crecimiento de los miomas es estimulado por estrógenos y progestágenos, no es esperable que estos provean una mejoría sintomática en términos de reducir el tamaño de los miomas, pero sí pueden utilizarse para mejorar el sangrado uterino anormal, dado su efecto supresor de la proliferación endometrial. Diferentes estudios han buscado demostrar estos efectos, un estudio valoró el impacto de 30 mcg de etinilestradiol + 75 mcg de gestodeno en pacientes con menorragia y miomatosis, y evidenció una disminución en la expresión de la aromatasa p450, VEGF y Cox 2⁽²⁰⁾.

En relación al tamaño de los miomas, la evidencia es escasa en cuanto a su reducción. Un estudio que valoró el efecto de dienogest mostró una disminución del volumen comparable a la lograda con análogos de GnRh⁽²¹⁾. A pesar de lo esperado, dada la dependencia hormonal del crecimiento de los miomas, no se ha constatado el aumento de volumen con esta terapia. Un estudio de 121 pacientes asintomáticas con un único mioma intramural o subseroso valoró el efecto de 20 mcg de etinilestradiol + 150 de desogestrel y 20 mcg de etinilestradiol + 75 mcg de gestodeno comparado con grupo placebo, no evidenciándose un aumento de volumen, pero sí una reducción de los días y cantidad de sangrado⁽²²⁾.

Análogos de GnRh

Los agonistas de GnRh son de las primeras terapias médicas en la miomatosis, generalmente utilizados como tratamiento preoperatorio en las pacientes sintomáticas⁽²³⁾.

Dentro de estos fármacos, goserelina y triptorelina se encuentran aprobados para su uso en la miomatosis por ficha técnica mientras leuprolide y busarelina no⁽²⁴⁾.

Los agonistas de GnRh presentan al inicio una estimulación de la FSH y LH, pero posteriormente, dada la estimulación continua a nivel hipofisario se logra una disminución en su secreción⁽²⁵⁾. Esto resulta en un estado de hipostrogenismo⁽²⁶⁾ que determina la disminución del tamaño del mioma, tanto por los receptores de estrógenos como por cambios en la producción de las metaloproteinasas de matriz y del condritin sulfato⁽²⁷⁾. En los primeros 3-6 meses de tratamiento se logra una reducción de tamaño de entre 30-65%⁽²⁸⁾. Una revisión Cochrane del año 2000 que valoró su eficacia en preoperatorios tanto de histerectomía como miomectomía⁽²⁹⁾ evidenció la disminución de tamaño, con menor tiempo operatorio y mejores niveles de hemoglobina pre

y posoperatorio. También se han visto sus beneficios en el uso previo a resección histeroscópica de miomas submucosos⁽³⁰⁾. Además de su beneficio previo a la cirugía se ha probado su eficacia como alternativa a la cirugía y se ha visto un 80% de reducción de los síntomas⁽³¹⁾.

Sin embargo, estos fármacos presentan múltiples desventajas, principalmente por el estado de hipostrogenismo que generan limitando su uso a largo plazo (*pseudomenopausia con sofocos, cambios del carácter y sequedad vaginal*)⁽³²⁾. También se ha evidenciado una afectación de la densidad mineral ósea⁽³³⁾, con una reducción de hasta 5% en los primeros 6 meses de tratamiento⁽³⁴⁾. Para el control de estos síntomas se pueden asociar tratamientos hormonales como tibolona, que por su débil actividad estrogénica o progestogénica, que no interfiere con los efectos en la reducción del volumen⁽³⁵⁾. Un estudio comparó el uso de tibolona con agonistas de GnRh versus agonistas con placebo, y evidenció una menor pérdida ósea sin afectar los beneficios sintomáticos ni la reducción del tamaño⁽³⁶⁾. Con la administración de los agonistas también se han descrito cambios miomatosos como la degeneración y obliteración del plano de clivaje que dificultaría su extracción⁽³⁷⁾, esto se ve sobretodo en miomas pequeños. Otras desventajas son su costo, así como el rápido crecimiento del mioma una vez finalizado el tratamiento incluso en 3 meses⁽³⁸⁾.

Los antagonistas de GnRh (*no aprobado por ficha técnica para miomatosis*), a diferencia de los agonistas, actúan suprimiendo inmediatamente la secreción de FSH y LH generando un hipostrogenismo con control del sangrado y disminución del tamaño, rápidamente incluso en 3 semanas de tratamiento, sin el efecto de estimulación previa de los agonistas⁽³⁹⁾. Se ha observado una reducción de tamaño entre 30-40% en una media de 14-20 días⁽⁴⁰⁾. Presentan diferentes limitantes para su uso: las primeras generaciones tenían una alta incidencia de reacciones alérgicas dado un aumento de histamina que se disminuyó con una tercera generación⁽⁴¹⁾. Otros aspectos limitantes son que la evidencia de sus beneficios surge de estudios observacionales, no existiendo ensayo clínicos randomizados, a lo que se agrega un elevado costo y la necesidad de administración parenteral diaria⁽³⁹⁾.

Dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel

En 2009, la FDA aprueba el primer sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (DIU-LNG) como tratamiento de los sangrados uterinos anormales en mujeres que eligieran un método intrauterino de anticoncepción⁽⁴²⁾. Existe evidencia que demuestra el control de los sangra-

dos y la mejora de los niveles de hemoglobina en pacientes con miomatosis, pero sin efecto en el tamaño⁽⁴³⁾. Esta evidencia surge de diferentes estudios. Un estudio observacional de 60 pacientes con excesivo sangrado demostró disminuir la necesidad de histerectomía hasta en un 80%⁽⁴⁴⁾.

Una revisión Cochrane del año 2013 incluyó 3 estudios, pero sólo se pudo analizar uno que comparó 29 pacientes con DIU-LNG versus 29 pacientes con anticonceptivos orales combinados, y se demostró mayor reducción del sangrado por el método de hematina con una media de diferencia de 77.5% (IC 95% 71.3% - 83.67%) y en el gráfico pictorial un MD 34.5% (IC 95% 14.9% - 54.1%)⁽⁴⁵⁾. Se le suman a este beneficio las ventajas de su larga duración (5 años) con escasos efectos adversos sistémicos. No se ha demostrado efecto en el control del tamaño del mioma⁽⁴⁶⁾. Una de las desventajas para su uso es la probabilidad de expulsión, reportado en Mercurio et al. hasta en un 12%⁽⁴⁷⁾, por lo que una de las contraindicaciones para su uso es la distorsión severa de la cavidad uterina. Otra de las desventajas es su elevado costo.

La Sociedad Europea de Menopausia y Andropausia (EMAS) plantea al DIU-LNG como una opción terapéutica, ya que ha demostrado disminuir el sangrado asociado a esta patología no siendo clara la disminución del tamaño de los miomas⁽¹⁰⁾.

Danazol

Danazol es un fármaco que al igual que los análogos de GnRh inhibe la secreción de gonadotropinas, pero no es claro el mecanismo de acción⁽⁴⁸⁾.

La evidencia de sus beneficios es limitada. Una revisión Cochrane del año 2009 que pretendía comparar danazol versus placebo u otras terapias en pacientes con miomatosis, no encontró ningún ensayo clínico con estas características⁽⁴⁹⁾.

Previamente, otra revisión Cochrane del año 2007 que valoró su efecto en el control de los sangrados excesivos concluyó que existen pequeños estudios con pequeñas muestras limitando su recomendación⁽⁵⁰⁾. Un estudio observacional de 15 mujeres en premenopausia con 100 mg de danazol por día demostró disminuir el tamaño del mioma en un 37.6% ± 10% y el volumen uterino 29% ± 6.8% ($p < 0.05$), con mejora del nivel de hemoglobina y atrofia endometrial⁽⁵¹⁾. Así, su única indicación aprobada por ficha técnica es la endometriosis⁽⁴⁸⁾. Debemos sumar además su perfil de efectos adversos con ganancia de peso, calambres musculares, edema, sofocos, hirsutismo, cefalea, depresión, acné y efectos androgénicos⁽⁴⁸⁾.

Tratamientos hormonales

Tratamientos hormonales	Disponibles en Uruguay (Farmanuario 2017)
Anticonceptivos hormonales orales	Múltiples presentaciones
Agonistas GnRh	Leuprolide/Goserelina/Triptorelina/Buserelina
Antagonistas GnRh	Cetrorelix
DIU liberador de levonorgestrel	Mirena®. Jaydess®
Danazol	Danazol
Moduladores selectivos de progesterona	Mifepristona: disponible solo en presentaciones para IVE. Ulipristal
Inhibidores aromatasa	Anastrozol/Letrozol
Otros	Análogos somatostatina, Cabergolina, Gestrinone, Moduladores selectivos de estrógenos

Tabla 2

Inhibidores aromatasa

Los inhibidores de la aromatasa bloquean la síntesis de estrógenos al inhibir la enzima que cataliza su síntesis a partir de los andrógenos⁽⁵²⁾. Se ha detectado aromatasa en un 90% de los miomas pero no en el tejido miometrial normal, lo que explica cómo estos fármacos suprimirían su crecimiento. Esta expresión también depende de la raza, así es que las mujeres afroamericanas responden mejor⁽⁵³⁾. Hay 2 fármacos disponibles dentro de este grupo: anastrozole y letrozole, la diferencia radica en que anastrozole no afectaría la síntesis de cortisol o aldosterona, y no presenta (*a diferencia de letrozole*) efectos androgénicos o progestagénicos⁽⁵²⁾.

Un estudio observacional⁽⁵⁴⁾ demostró que anastrozole por 12 semanas redujo el tamaño 30%, sin efectos adversos severos. Otro estudio observacional con letrozole por 3 meses demostró una reducción de volumen de hasta 46%⁽⁵⁵⁾ sin efectos adversos en la masa ósea, si bien un 56% de pacientes desarrolló quistes foliculares. Dado este efecto, se ha asociado con análogos de GnRh para evitar el aumento de la secreción de gonadotropinas, estrógenos o progestágenos o incluso administrar menores dosis de los inhibidores.

Un ensayo clínico en 70 pacientes comparó letrozole con un agonista de GnRh por 12 semanas⁽⁵⁶⁾ y no se evidenció diferencia en la reducción de tamaño entre los 2 grupos (*45% versus 33%*). Sin embargo, una revisión Cochrane concluyó que no existe evidencia suficiente aún como para recomendarlos para el uso en la miomaotia⁽⁵⁷⁾.

De su perfil de efectos adversos se destacan síntomas vasomotores por el hipoestrogenismo, si bien su incidencia es menor que con los agonistas de GnRh⁽⁵²⁾. Otros efectos adversos son la sequedad vaginal, dolor muscular, el riesgo de desmineralización ósea con el tiempo prolongado y quistes ováricos⁽⁵²⁾.

Moduladores selectivos de los receptores de Progesterona

Existen fármacos que modulan selectivamente los receptores de progesterona. Estos han surgido como una terapia prometedora para la miomatosis⁽⁵⁸⁾. Actúan inhibiendo la proliferación de las células miomatosas y estimulan su apoptosis⁽⁵⁹⁾. Dada su selectividad receptoral, a diferencia de los análogos de GnRH, no generan un hipoestrogenismo ni alteran la densidad mineral ósea.

Una revisión Cochrane sobre el uso de estos moduladores en la miomatosis concluye que reducen el sangrado y mejoran la calidad de vida⁽⁶⁰⁾.

Producen bloqueo de los receptores de progesterona a nivel endometrial por lo que existe riesgo de hiperplasia

del endometrio. Se han descrito cambios histológicos característicos de su uso, que forman una nueva categoría llamada "*cambios endometriales asociados a los moduladores de receptores de progesterona*" (*sigla en inglés PAECs*). Estos cambios son reversibles y benignos⁽⁶⁰⁾.

Mifepristona (*no disponible como monodroga en Uruguay*) es un modulador progestogénico⁽⁶¹⁾ habitualmente utilizado como fármaco inductor del aborto, pero también tiene efectos inhibitorios sobre el crecimiento del mioma. La evidencia comienza con un estudio de Murphy y et al.⁽⁶²⁾ con mifepristona 50 mg/día que mostró 49% de reducción del volumen de mioma, así como control del sangrado. Estudios posteriores con menor dosis, 5-25 mg día por 12 semanas, mostraron resultados similares⁽⁶³⁾. Posteriormente en estudios clínicos controlados se compararon 2 dosis (*10 vs 25 mg diario por 3 meses*) y se observó control del sangrado del 90% y una mayor reducción del tamaño con dosis de 25 mg⁽⁶⁴⁾. No se reportaron grandes efectos adversos.

Un metanálisis de 11 ensayos clínicos realizado por Shen et al que evaluó mifepristona⁽⁶⁵⁾ evidenció reducción del sangrado y del tamaño con aumento del riesgo de hiperplasia. Otra revisión sistemática que evaluó tratamiento por 3-6 meses mostró una reducción del tamaño entre 26-75%⁽⁶⁶⁾, así como mejora del sangrado, la dismenorrea y el dolor pélvico. En este estudio se reportaron 38% de sofocos y 28% de hiperplasia endometrial. La revisión Cochrane del año 2012 informa mejora del sangrado y de la calidad de la vida sin una reducción significativa del tamaño de los miomas⁽⁶⁷⁾. Los riesgos de mifepristona son la hiperplasia endometrial asociada a su uso más allá de 6 meses, por lo que se recomiendan períodos libres de tratamiento⁽⁶⁶⁾.

El **acetato de ulipristal** es un esteroide sintético derivado de la 19 norprogesterona, con selectividad tisular. Se ha demostrado que inhibe el crecimiento del mioma al disminuir VEGF y IGF1. En Europa y Canadá ha sido aprobado por 2-3 ciclos para el manejo preoperatorio de los miomas sintomáticos, mientras que la FDA (*Food and Drug Administration*) solo los aprobó como método anticonceptivo de emergencia. Posteriormente, en 2015 Europa agrega su indicación como tratamiento secuencial para el manejo de los síntomas moderados a severos de la miomatosis⁽⁶⁸⁾.

La eficacia de este fármaco fue probada en los estudios pivotaes PEARL ("*Efficacy Assessment in Reduction of Symptoms Due to Uterine Leiomyomata*"). EL PEARL I comparó 5 y 10 mg día con placebo por 13 semanas, y mostró amenorrea en 73% - 82 % de las pacientes⁽⁶⁹⁾ que se alcanzó en los primeros 10 días de tratamiento. El volumen del mioma fue valorado por resonancia y se observó una reducción entre 12-21%. El estudio PEARL II fue un ensayo clínico, no inferior, que comparó ulipristal con análogos de GnRh (*leuprolide*), y se vio una mejora

Primette

Ulipristal acetato 5 mg

La opción efectiva para el tratamiento a largo plazo de miomas uterinos

Via oral



Indicado para el tratamiento preoperatorio y tratamiento intermitente repetido de los síntomas moderados y graves de los miomas uterinos

Perfil comparativo de los diferentes fármacos utilizados para la miomatosis

Tratamientos hormonales	Eficacia en miomatosis	Perfil de efectos adversos	Observaciones
Anticonceptivos hormonales	Control del sangrado anormal		Accesibles Bajo costo No control del tamaño
Agonistas GnRh	Control sangrado anormal Reducción tamaño Mejora cirugía	Pseudomenopausia Afectación masa ósea	Tratamiento a corto plazo
Antagonistas GnRh	Escasa evidencia	Pseudomenopausia Afectación masa ósea	Alto costo Parenteral diario No disponible
DIU liberador de levonorgestrel	Control sangrado anormal	Riesgo de explosión	Contraindicado si cavidad uterina distorsionada
Danazol	Control sangrado Reducción tamaño (< análogos GnRh)	Sofoco, aumento de peso Efectos androgénicos	
Mifepristona	Control sangrado Reducción tamaño	Sofocos Hiperplasia endometrial	Uruguay: solo disponible en combinación con misoprostol para IVE
Ulipristal	Control sangrado Reducción tamaño	Cefalea Tensión mamaria Sofocos (< que análogos GnRh) Cambios endometriales benignos	Fármaco relativamente nuevo
Acido tranexámico	Control sangrado	Gastrointestinales	
AINEs	Control sangrado y analgésico	Gastrointestinales	

Tabla 3

del sangrado en 98% con 10 mg de ulipristal, 90% con 5 mg de ulipristal y 89% con leuprolide⁽⁷⁰⁾. El tiempo para alcanzar la amenorrea fue menor con ulipristal (5-7 días versus 21 días). En el grupo de leuprolide se evidenció una disminución del tamaño de 47%, mientras que con ulipristal fue de 20%. La incidencia de hipoestrogenismo expresado por sofocos fue menor con ulipristal (10 % versus 40% con leuprolide). PEARL III fue un seguimiento a largo plazo, con 3 ciclos de 12 semanas que mostró reducción de 72% del tamaño en pacientes que completaron 4 ciclos, y a los 3 meses de discontinuación del medicamento fue de 58%⁽⁷¹⁾.

Se ha reportado también la primera serie de embarazos en pacientes tratadas con ulipristal (70% de embarazo)⁽⁷²⁾.

Los efectos adversos reportados son cefalea y tensión mamaria. Los cambios endometriales fisiológicos son posibles pero de carácter benigno y no se han asociado con hiperplasia o cáncer endometrial, si bien es necesario seguimiento más a largo plazo. Se ha descrito, también, luego de la discontinuación, un efecto más prolongado en la reducción de tamaño mayor que con los agonistas de GnRh⁽⁷³⁾. El hipoestrogenismo es menor que con leuprolide⁽⁷⁴⁾.

Otros tratamientos hormonales

Existen otras opciones hormonales basadas en su perfil hormonal con beneficios teóricos, pero que aún no han demostrado grandes beneficios.

Gestrinone es un esteroide sintético derivado de etinil nortestosterone con efecto antiprogestogénico y antiestrogénico. Existe escasa evidencia que ha demostrado disminuir el tamaño del mioma⁽⁷⁵⁾. En un estudio de 24 semanas con gestrinone, se observó en todas las pacientes una supresión de la menstruación⁽⁷⁶⁾. Otro estudio mostró una reducción de 32% del volumen⁽⁷⁷⁾. Este fármaco por su perfil hormonal presenta efectos adversos similares a danazol.

Los miomas tienen una alta expresión de IGF 1, por lo que los análogos de somatotatina inhiben la hormona de crecimiento y han sido estudiados en la miomatosis⁽⁷⁸⁾. Un estudio observacional valoró el uso de lanreotide depot por 3 meses en 7 pacientes y evidenció una reducción del tamaño del mioma de 41%⁽⁷⁹⁾.

Cabergolina es un antagonista dopaminérgico, este antagonismo resulta en una reducción de GnRH con un estado hipoestrogénico y de ahí su planteo de uso

en la miomatosis. Existe poca evidencia, un estudio demostró disminución de tamaño hasta 50%⁽⁸⁰⁾.

Los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos son fármacos que, dependiendo del tejido estrogénico dependiente, actúan como agonistas o antagonistas estrogénicos, su principal uso es en el cáncer mamario con receptores estrogénicos positivos. Tanto tamoxifeno como raloxifeno se han estudiado para la miomatosis. Un ensayo clínico pequeño de tamoxifeno comparado con placebo demostró una mejora en el sangrado menstrual sin cambios en el tamaño del mioma⁽⁸¹⁾. A su vez, presentó efectos adversos como sofocos, mareos e hiperplasia endometrial. Dado que estos riesgos superan actualmente sus beneficios no se recomienda su uso en esta indicación. Raloxifeno es una segunda generación de este grupo sin efecto agonista endometrial. Con respecto a la evidencia, un pequeño estudio mostró una reducción de tamaño de 9,1%⁽⁸²⁾ mientras que una revisión Cochrane mostró que los efectos beneficiosos no son claros⁽⁸³⁾.

No hormonal

Contamos con terapias médicas no hormonales que principalmente se utilizan para el control de los síntomas. El ácido tranexámico que actúa previniendo la degradación de fibrina mediante la inhibición de la activación del plasminógeno en plasmina, es usado para

el tratamiento de sangrados excesivos. Sus indicaciones aprobadas son el tratamiento y profilaxis de hemorragias asociadas a fibrinólisis excesiva: intervenciones quirúrgicas de próstata o vejiga, menorragias, cirugía dental en hemofilia y tratamiento del edema angio neurótico hereditario⁽⁸⁴⁾. Una dosis de 2-4 g/día por 4-7 días por ciclo disminuye entre un 34-59% la cantidad de sangrado menstrual, con una media de reducción de 75 mL por ciclo⁽⁸⁵⁾. Además de su efecto procoagulativo, ha demostrado causar necrosis isquémica en los miomas⁽⁸⁶⁾, que como contrapartida puede determinar dismenorrea. Los efectos adversos más comúnmente reportados son los gastrointestinales (12%). No aumenta el riesgo de trombosis venosa⁽⁸⁴⁾.

Otro grupo terapéutico no hormonal son los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). Estos son efectivos en reducir la pérdida menstrual, a través de la disminución de la síntesis de prostaglandinas a nivel endometrial por inhibición de la ciclo oxigenasa. Los receptores endometriales de prostaglandinas juegan un rol en el desarrollo de vascularización aberrante y neoangiogénesis por lo que podría explicar también su efecto beneficioso⁽⁸⁷⁾. Una revisión Cochrane que incluye 18 ensayos clínicos⁽⁸⁸⁾ encontró que los AINEs reducen 30% la pérdida sanguínea. No se ha podido demostrar una diferencia entre los diferentes AINEs para estos efectos⁽⁸⁹⁾. Debemos recordar el perfil de efectos adversos de este grupo, principalmente a nivel gastrointestinal.

Bibliografía

- Sparic R, Mirkovic L, Malvasi A, Tinelli A. Epidemiology of uterine myomas: a review. *Int J Fertil Steril*. 2016;9(4):424-435.
- Sparic R, Hudelist G, Berisavac M, Gudovic A, Buzadzic S. Hysterectomy throughout history. *Acta Chirugosl*. 2011;58(4):9-14.
- Sara M, Drayer W, William H, Catherine. Prevalence, morbidity, and current medical management of uterine leiomyomas. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 131 (2015) 117-122
- Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS. The FIGO Classification System ("PALM-COEIN") for causes of abnormal uterine bleeding in non-gravid women in the reproductive years, including guidelines for clinical investigation. *Int J Gynaecol Obstet* 2011;113:3-13.
- Flake GP, Andersen J, Dixon D. Etiology and pathophysiology of uterine leiomyomas; a review. *Environ Health Perspect* 2003;111:1037-54.
- Ishikawa H, Ishi K, Serna VA, Kakazu R, Bulun SE, Kurita T. Progesterone is essential for maintenance and growth of uterine leiomyoma. *Endocrinology*. 2010 Jun;151(6):2433-42.
- Lumsden MA, Wallace EM. Clinical presentation of uterine fibroids. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1998;12:177-95.
- Miura S, Khan KN, Kitajima M, Hiraki K, Moriyama S, Masuzaki H, et al. Differential infiltration of macrophages and prostaglandin by different uterine leiomyomas. *Hum Reprod* 2006;21:2545-54
- Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril* 2009;91(4):1215e23.
- PérezLópez F, Ornata L, Ceausub I, Depypered H., Erle C., Lambrinoudakif I. et al. EMAS position statement: Management of uterine fibroids. *Maturitas* 79(2014) 106116
- George A., Vilos, Catherine Allaire, Philippe-Yves Laberge, Nicholas Leyland, The Management of Uterine Leiomyomas. SOGC CLINICAL PRACTICE GUIDELINE No. 318, February 2015
- Cramer SF, Marchetti C, Freedman J, Padela A. Relationship of myoma cell size and menopausal status in small uterine leiomyomas. *Arch Pathol Lab Med*. 2000 Oct;124(10):1448-53
- Marret H, Fritel X, Ouldamer L, et al. Therapeutic management of uterine fibroid tumors: updated French guidelines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012;165(2):156e64.
- Singh SS, Belland L. Contemporary management of uterine fibroids: focus on emerging medical treatments. *Curr Med Res Opin* 2015;31(1):1e12.
- Weber AM, Mitchinson AR, Gidwani GP, Mascha E, Walters MD. Uterine myomas and factors associated with hysterectomy in premenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:1213-7.
- Siristatidis C1, Vaidakis D, Rigos I, Chrelias G, Papantoniou N. Leiomyomas and infertility. *Minerva Ginecol*. 2016 Jun;68(3):283-96.
- American College of Obstetrics and Gynecology, ACOG practice bulletin. Alternatives to hysterectomy in the management of leiomyomas. *Obstet Gynecol* 2008;112(2 Pt 1):387e400.
- Lethaby A, Vollenhoven B, Sowter M.; Pre-operative GnRH analogue therapy before hysterectomy or myomectomy for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2001:CD000547.
- Kashani BN, et al., Role of Medical Management for Uterine Leiomyomas, Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology (2015)
- H. Maia, J. Casoy, K. Pimentel, T. Correia C. Athayde, E. Metzker. Effect of oral contraceptives on vascular endothelial growth factor, Cox-2 and aromatase expression in the endometrium of uteri affected by myomas and associated pathologies. *Contraception* 78 (2008) 479-485
- Satoshi Ichigo Hiroshi Takagi Kazutoshi Matsunami Atsushi Imai Beneficial effects of dienogest on uterine myoma volume: a retrospective controlled study comparing with gonadotropin-releasing hormone agonist *Arch Gynecol Obstet*. 2011 Sep;284(3):667-70.
- Orsini G, Laricchia L, Fanelli M. Low-dose combination oral contraceptives use in women with uterine leiomyomas. *Minerva Ginecol*. 2002 Jun;54(3):253-61.

Selección de un tratamiento médico

Como hemos enumerado, existe una amplia variedad de opciones terapéuticas médicas para la miomatosis. Un network metanálisis (metanálisis con comparaciones indirectas) con el objetivo de comparar las diferentes alternativas médicas para la miomatosis que incluyó 75 ensayos clínicos, concluyó que es insuficiente la evidencia para recomendar uno sobre otro⁽⁹⁰⁾.

Por lo anteriormente dicho, la decisión de cuál elegir deberá ajustarse a cada paciente y depende de la gravedad de la sintomatología y el objetivo terapéutico (*preoperatorio, fertilidad, sintomático*).

Debemos recordar los criterios establecidos para la selección de medicamentos: eficacia, seguridad, conveniencia y costos. En relación a la eficacia, ésta deberá contestar a nuestro objetivo terapéutico debiendo elegir siempre aquellos fármacos que cuenten con el mayor nivel de evidencia de beneficio en ese aspecto. Por ejemplo, si nuestro objetivo es mejorar las características miomatosas en vistas a un tratamiento quirúrgico, elegiremos aquellos que hayan demostrado mejorar los aspectos intraoperatorios con reducción del tamaño y mejora de los niveles hematimétricos; pero si nuestro objetivo es el control del sangrado anormal como tratamiento médico sin indicación, en primera instancia, quirúrgica, optaremos por aquel tratamiento que haya demostrado el control de este síntoma. Una vez evaluada la eficacia debemos analizar el perfil de seguridad.

Más allá de conocer estos aspectos, debemos tener en cuenta según nuestro objetivo planteado el tiempo de uso, ya que si es prolongado no podremos elegir medicamentos cuyos efectos adversos a largo plazo son de relevancia, como la osteoporosis y el síndrome climatérico señalado con los análogos de GnRh.

Otros aspectos, no menores, a tener en cuenta son la conveniencia, ya que muchos de estos tratamientos son de administración parenteral, lo que puede conllevar a una baja adherencia, y por otro lado, un aspecto no menor: el costo. En la tabla 3 se detallan todos los aspectos referentes a la selección de estos medicamentos (*Ver Tabla 3*).

Existen así diferentes guías de práctica clínica que muestran la evidencia disponible y ordenan los posibles manejos terapéuticos. Por ejemplo la Guía de la Sociedad Canadiense de Ginecología⁽¹¹⁾ propone con nivel de evidencia I para el manejo del sangrado uterino anormal el DIU liberador de *levonorgestrel* y los moduladores selectivos de los receptores de progesterona como *ulipristal*; con nivel de evidencia II los anticonceptivos orales y *danazol*; para el manejo de los síntomas asociados al tamaño tumoral propone los moduladores selectivos de los receptores de progesterona, así como los análogos de GnRh.

Debemos agregar también que frente al uso de nuevos medicamentos, es importante realizar un seguimiento estrecho de su efectividad así como una farmacovigilancia activa.

Recibido: 18/09/2017
Aprobado: 02/10/2017

Bibliografía

- Islam MS, Protic O, Giannubilo SR, et al. Uterine leiomyoma: available medical treatments and new possible therapeutic options. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(3):921e34.
- Ficha técnica Análogos GnRH AEMPS Disponible en : / www.aemps.gob.es/cima/pdfs
- Sankaran S, Manyonda I. Medical management of fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008;22(4):65e 76
- Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril* 2009;91(4):1215e23.
- Chegini N, Rong H, Doi Q, et al. Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) and GnRH receptor gene expression in human myometrium and leiomyomata and the direct action of GnRH analogs on myometrial smooth muscle cells and interaction with ovarian steroids in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(9):3215e21.
- Singh SS, Belland L. Contemporary management of uterine fibroids: focus on emerging medical treatments. *Curr Med Res Opin* 2015;31(1):1e12.
- Lethaby A, Vollenhoven B, M S. Pre-operative GnRH analogue therapy before hysterectomy or myomectomy for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2000.
- Muzii L, Boni T, Bellati F, et al. GnRH analogue treatment before hysteroscopic resection of submucous myomas: a prospective, randomized, multicenter study. *Fertil Steril* 2010;94(4):1496e9.
- Perrone AM, Pozzati F, Di Marcoberardino B, et al. Single or repeated gonadotropin-releasing hormone agonist treatment avoids hysterectomy in premenopausal women with large symptomatic fibroids with no effects on sexual function. *J Obstet Gynaecol Res* 2014;40(1):117e24.
- Stovall TG, Muneyyirci-Delale O, Summit Jr RL, et al. GnRH agonist and iron versus placebo and iron in the anemic patient before surgery for leiomyomas: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 1995;86(1):65e71.
- Fraser IS. Relationship between gonadotrophin-releasing hormone analogue therapy and bone loss; a review. *Reprod Fertil Dev.* 1991;3(1):61-9.
- Sagsveen M, Farmer JE, Prentice A, Breeze A. Análogos de la hormona liberadora de gonadotrofinas para la endometriosis: densidad mineral ósea Cochrane. 2008 (4)
- Palomba S, Affinito P, Tommaselli GA, et al. A clinical trial of the effects of tibolone administered with gonadotropin-releasing hormone analogues for the treatment of uterine leiomyomata. *Fertil Steril* 1998;70(1):111e8.
- Morris EP, Rymer J, Robinson J, et al. Efficacy of tibolone as "add-back therapy" in conjunction with a gonadotropin-releasing hormone analogue in the treatment of uterine fibroids. *Fertil Steril* 2008;89(2):421e8
- De Falco M, Staibano S, Mascolo M, et al. Leiomyoma pseudocapsule after pre-surgical treatment with gonadotropin-releasing hormone agonists: relationship between clinical features and immunohistochemical changes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;144(1):44e7.
- Donnez J, Vazquez F, Tomaszewski J, et al. Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertil Steril* 2014;101(6). p. 1565e73 e1-18.
- Ficha técnica cetrorelix AEMPS Disponible en : / www.aemps.gob.es/cima/pdfs
- Flierman PA, Oberye JJ, van der Hulst VP, et al. Rapid reduction of leiomyoma volume during treatment with the GnRH antagonist ganirelix. *BJOG* 2005;112(5):638e42.
- Sabry M, Al-Hendy A. Innovative oral treatments of uterine leiomyoma. *Obstet Gynecol Int* 2012;2012:943635.
- Ficha técnica Dispositivo intrauterino liberador levonorgestrel AEMPS Disponible: www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/63158/FichaTecnica_63158.html.pdf
- Maruo T, Ohara N, Matsuo H, et al. Effects of levonorgestrel-releasing IUS and progesterone receptor modulator PRM CDB-2914 on uterine leiomyomas. *Contraception* 2007; 75 (6 Suppl.):S99e103.

Por razones de espacio la Bibliografía completa se publicará en www.tendenciasenmedicina.com