

# RESUMEN: ACETATO DE ULIPRISTAL 5 mg EN EL MANEJO DE LOS MIOMAS UTERINOS

Prog Obstet Ginecol. 2013;56(Supl. 1):2-19  
DOI: 10.1016/S0304-5013(12)73067-4

## INTRODUCCIÓN

En la actualidad existen diversos tratamientos para la miomatosis uterina, desde tratamiento farmacológico, miomectomía histeroscópica o laparoscópica, embolización de la arteria uterina, tratamiento con ultrasonidos de alta frecuencia dirigidos por resonancia magnética nuclear (RMN) hasta histerectomía total o subtotal. Esta última sigue siendo el tratamiento habitual para los miomas sintomáticos.

Con respecto al tratamiento farmacológico, una de las alternativas son los análogos de GnRH. Teniendo en cuenta que la supresión de estrógenos llega a niveles de castración, no se pueden utilizar por más de 6 meses. Disminuye significativamente el tamaño uterino y de los miomas, y mejora los niveles de hemoglobina, a costa de severos efectos adversos que incluyen sofocos, sequedad vaginal disminución de la libido y pérdida de masa ósea, los cuales no siempre se recuperan una vez suspendido el tratamiento. Estas pacientes necesitan tratamiento hormonal sustitutivo (terapia *add back*) para paliar los efectos adversos.

El acetato de ulipristal, un nuevo modulador selectivo de los receptores de progesterona (RP), está indicado en el tratamiento preoperatorio de los síntomas moderados a severos de los miomas uterinos en las mujeres adultas en edad reproductiva. La duración del tratamiento está limitada a 3 meses puesto que no hay datos de tratamiento más allá de 3 meses.

El tratamiento consiste en una tableta de 5 mg diaria por vía oral durante 3 meses, y el inicio del tratamiento debe ser en la primera semana del ciclo menstrual. Es importante destacar que en Argentina el tratamiento está aprobado por 6 meses. En general es bien tolerado, no presenta efectos adversos como los análogos de la GnRH, por lo tanto no requiere terapia *add back*.

## CARACTERÍSTICAS Y MECANISMO DE ACCIÓN DEL ACETATO DE ULIPRISTAL

El acetato de ulipristal, PGL4001 (denominación común internacional) es un compuesto de esteroides, 19 nor-progesterona derivado (17 alfa-acetoxy-11 beta [4-N,N-dimetilamino fenil]-19-norpregna-4,9-diene-3,20-dione), cuya principal propiedad farmacológica es bloquear de forma reversible el RP en los tejidos diana y actuar como un potente modulador selectivo del RP (MSRP).

Los MSRP expresan actividad agonista o antagonista de la progesterona en función del tejido diana y la presencia o ausencia de progesterona. El acetato de ulipristal se une selectivamente al RP intracelular y esta unión induce una migración del receptor y su ligando desde el citoplasma hasta el núcleo de la célula. En algunos tejidos, esta unión induce un exceso de conformación de agonistas, favoreciendo la unión de proteínas coactivadoras, que facilitan la activación de la transcripción (up-regulation), mientras que en otros induce un exceso de antagonistas, haciendo posible la unión de proteínas correpresoras, lo que impide la activación de la transcripción (down-regulation).

La propiedad predominante de los MSRP es una actividad antagonista de la progesterona. Los MSRP también reducen parcialmente las concentraciones de estrógenos al inhibir la producción de FSH y LH; así pues, los MSRP actúan privando al tumor de sus 2 potentes estimulantes del crecimiento, la progesterona y el estrógeno. Los MSRP también actúan sobre los RP en el endometrio e inducen amenorrea en la mayoría de las pacientes. Diversos estudios han demostrado también que el acetato de ulipristal ejerce una acción moduladora de los efectos del crecimiento celular y la apoptosis en las células miomatosas, aumentando los factores pro-apoptóticos, como las caspasas, y disminuyendo los factores antiapoptóticos, como el protooncogén B-cell lymphoma 2 (Bcl-2), o factores de crecimiento celular, como el antígeno nuclear de células en proliferación.

En resumen, el acetato de ulipristal es un MSRP que impide los picos de LH y la ovulación, induce amenorrea y tiene efecto antiproliferativo y apoptótico directo sobre los miomas uterinos.

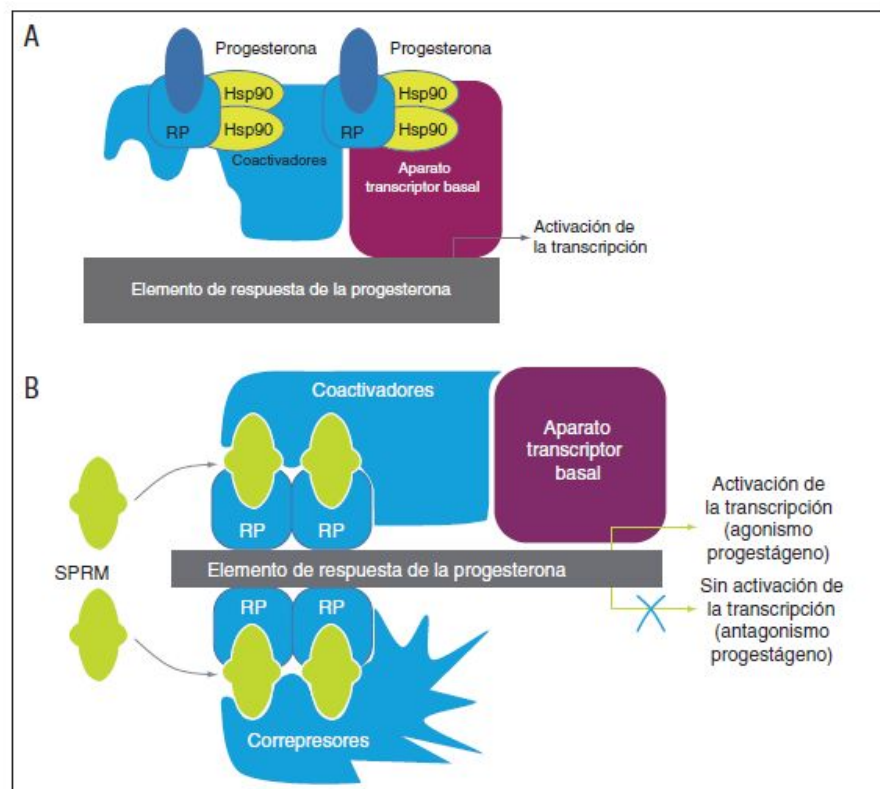


Figura 3 Mecanismo de acción. Receptor de la progesterona (RP) y coactivadores y correpresores.

## **TRATAMIENTO MÉDICO**

### *ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDES*

Los tratamientos médicos para los miomas disponibles hasta la fecha han resultado poco eficaces.

### *MIFEPRISTONA*

La reducción del tamaño uterino después del tratamiento con mifepristona es similar a la que producen los análogos de la GnRH. Debido al elevado riesgo de hiperplasia con este tratamiento, no se utiliza mifepristona para el tratamiento de los miomas.

### *SISTEMA INTRAUTERINO LIBERADOR DE LEVONORGESTREL*

El sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU) ha demostrado reducir el sangrado menstrual en mujeres con miomas y tamaño uterino no superior a 12 semanas.

### *PROGESTÁGENOS*

El empleo más común es de manera secuencial, en la segunda fase del ciclo, que puede ser eficaz en las metrorragias funcionales, pero no sobre el tamaño del mioma.

### *ÁCIDO TRANEXÁMICO*

El ácido tranexámico reduce el sangrado menstrual un 20-60%, y es más eficaz para reducir el excesivo sangrado menstrual que el placebo, los AINE y la progesterona cíclica en la segunda fase del ciclo. El tratamiento se debe iniciar el primer día de la menstruación a 4 g/día durante 4-5 días. Está contraindicado en enfermedad tromboembólica activa y en pacientes con antecedentes de trombosis o tromboembolia.

### *DANAZOL*

En una revisión Cochrane, el danazol es eficaz para el sangrado uterino excesivo pero su uso está limitado por sus efectos secundarios.

### *ANÁLOGOS GnRH*

Una inyección depot mensual de análogos de la GnRH (leuprolide) durante 6 meses reduce el volumen del mioma un 30% y el volumen uterino un 35%.

Los efectos secundarios se presentan en el 95% de las mujeres tratadas con análogos, siendo los más frecuentes los sofocos, la sequedad vaginal, la cefalea frontal, la disminución de la libido, pérdida de masa ósea y, en menor proporción, también se ha descrito mialgia, artralgia, edema e insomnio. Para reducir los efectos adversos, que aparecen ya a las 2 semanas del tratamiento, se añaden estrógenos y progesterona (terapia

*add back*), y para evitar la pérdida de masa ósea se ha añadido también, por algunos autores, raloxifeno, un modulador selectivo de los receptores de estrógenos.

El tratamiento médico preoperatorio con análogos puede hacer posible la cirugía conservadora de los miomas. Asimismo, una histerectomía abdominal puede convertirse en vaginal. También reducir el tamaño de un mioma submucoso con análogos de la GnRH facilita su resección histeroscópica. Su eficacia en reducir el tamaño de los miomas facilita el uso de las técnicas laparoscópicas. Su mecanismo de acción es reversible, ya que al finalizar el tratamiento hay un rápido crecimiento del volumen uterino y del tamaño de los miomas; a los 4 meses vuelven al tamaño anterior al tratamiento.

#### *EMBOLIZACIÓN DE LA ARTERIA UTERINA*

Radiólogos intervencionistas entrenados pueden llevar a cabo la embolización de la arteria uterina y sus ramas a través de canulación percutánea de la arteria femoral. Los estudios observacionales señalan que tras la embolización hay reducción del volumen uterino, disminución del sangrado y un 80% de las pacientes están asintomáticas 5 años después.

#### *ULTRASONIDO GUIADO POR RMN*

La técnica denominada HIFU (high intensity focused ultrasound) es otra posibilidad de tratamiento y más especialmente guiada por RM (MRgFUS). Al año de seguimiento, un 11% presenta empeoramiento de los síntomas y un 28% tiene que realizar miomectomía o histerectomía. Se necesitan futuros estudios para evaluar los riesgos y la eficacia de este procedimiento.

### **TRATAMIENTO QUIRÚRGICO**

#### *RESECCIÓN- ABLACIÓN ENDOMETRIAL*

Las técnicas de ablación endometrial son una alternativa quirúrgica menos invasiva que la histerectomía. Las complicaciones y necesidad de futuras intervenciones hacen que el costo de la ablación endometrial sea parecido al de la histerectomía.

#### *MIOMECTOMÍA ABDOMINAL*

La miomectomía debe tenerse en cuenta siempre que la paciente desee conservar la fertilidad, incluso con grandes miomas. El principal problema es la recurrencia de los miomas, que sucede en el 15-30%. El tiempo quirúrgico es algo mayor en la miomectomía que en la histerectomía, pero la pérdida sanguínea es mayor en la histerectomía. Es importante utilizar una técnica quirúrgica adecuada para prevenir la formación de adherencias, y para reducir la hemorragia se puede utilizar vasopresina, que ha demostrado ser eficaz.

## *MIOMECTOMÍA LAPAROSCÓPICA*

La limitación más importante está en el entrenamiento del médico, aunque el tamaño y el número de miomas a veces condicionan esta técnica. Estudios prospectivos que comparan miomectomía laparoscópica con miomectomía abdominal demuestran que el procedimiento laparoscópico en pacientes seleccionadas presenta menos dolor postoperatorio, menor estancia hospitalaria y recuperación más rápida.

## *MIOMECTOMÍA HISTEROSCÓPICA*

Los miomas submucosos, que con frecuencia causan sangrado excesivo e infertilidad, se pueden extirpar con histeroscopia.

## *HISTERECTOMÍA*

Los miomas siguen siendo la indicación más frecuente de la histerectomía. Como complicaciones encontramos el riesgo de sangrado (aumenta en relación con el tamaño uterino), lesiones ureterales, vesicales, intestinales, abscesos pélvicos o infecciones de la herida laparotómica. La histerectomía vaginal comparada con la abdominal tiene una estancia hospitalaria más corta, 1-2 días menos. Muchos autores están de acuerdo en que, en manos expertas, la histerectomía total por laparoscopia es un procedimiento seguro, incluso en miomas grandes, el período de hospitalización es, en general, de 36 h, con excelente y rápida recuperación.

## **NUEVAS ALTERNATIVAS EN EL TRATAMIENTO DE LOS MIOMAS**

### **TRATAMIENTO MÉDICO**

El acetato de ulipristal induce amenorrea más rápidamente que el acetato de leuprolide, y como consecuencia consigue un incremento significativo de los valores de hemoglobina en comparación con placebo.

La eficacia clínica del acetato de ulipristal en el tratamiento de los miomas uterinos se fundamenta en 4 ensayos clínicos: 2 estudios fase II, estudios de dosis-respuesta, y 2 estudios de eficacia fase III (PEARL I y PEARL II).

#### Estudios dosis-respuesta: fase II

Tienen como **objetivo primario**: evaluar los cambios en el tamaño del mioma demostrados con RMN y como **objetivo secundario**: evaluar el efecto sobre la ovulación y foliculogénesis, cambios en el tamaño de los miomas más grandes, cambios en los síntomas de los miomas, efecto sobre la calidad de vida, cambios en la función adrenal y efectos adversos. Como resultados obtuvieron que la reducción del tamaño del mioma con acetato de ulipristal comparado con placebo fue significativamente mayor ( $p = 0,015$  y  $p =$

0,0058) en ambos estudios. El acetato de ulipristal induce amenorrea en la mayoría de las pacientes.

### Estudios fase III

- PEARL I: El **objetivo** del ensayo clínico fue determinar el efecto de 5 o 10 mg de acetato de ulipristal diario, vía oral, sobre el sangrado uterino y el volumen del mioma uterino, comparado con placebo, en mujeres con miomas sintomáticos que tenían planificada una cirugía para los miomas. Como resultados se observó que a los 3 meses del tratamiento, el sangrado uterino fue controlado en la mayoría de las pacientes con ulipristal en comparación con placebo ( $p < 0,001$  para cada grupo de tratamiento frente a placebo) y el volumen del mioma también se redujo de manera significativa en los grupos de tratamiento.

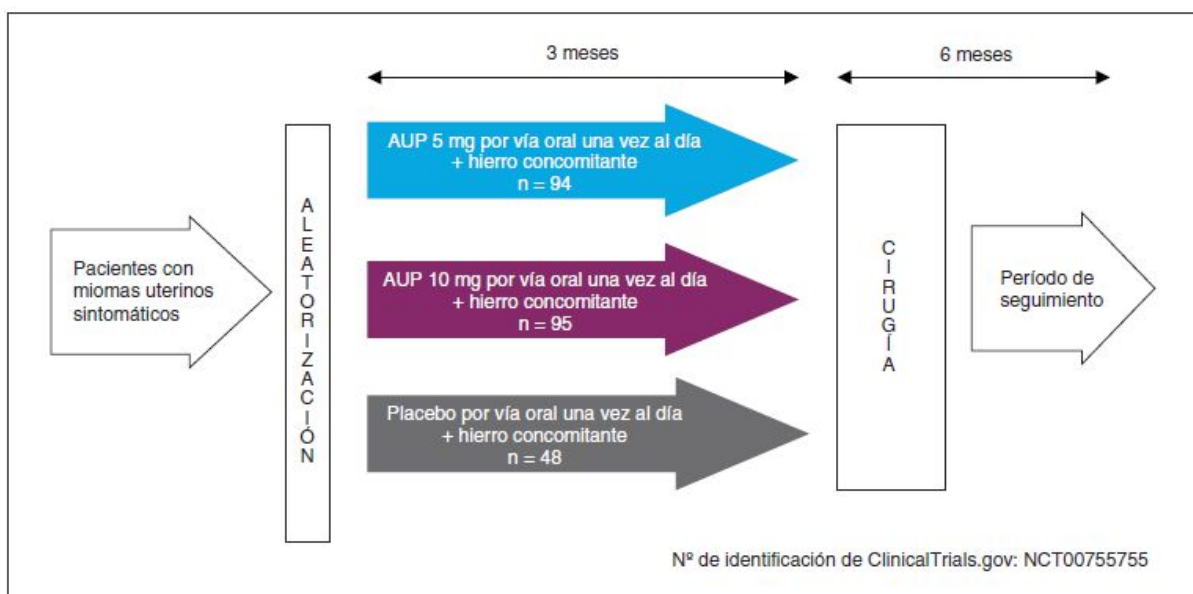


Figura 6 Diseño del ensayo clínico PEARL I. Estudio fase III, prospectivo, aleatorio, doble ciego y controlado con placebo. AUP: acetato de ulipristal.

- PEARL II: para demostrar la eficacia y seguridad del ulipristal frente a un análogo de la GnRH (leuprorelina 3.75 mg) en el tratamiento preoperatorio de los miomas uterinos sintomáticos. Como **objetivo primario** se planteó demostrar que la eficacia del acetato de ulipristal no era inferior frente a un análogo de la GnRH (acetato de leuprolide), previo a la cirugía, para reducir el sangrado uterino excesivo causado por los miomas uterinos. Los **objetivos secundarios** fueron demostrar la eficacia del acetato de ulipristal sobre la sintomatología relacionada con los miomas, en cuanto a calidad de vida y dolor, y en la reducción del volumen uterino y de los 3 miomas de mayor tamaño. A los 3 meses del tratamiento, el control del sangrado uterino (PBAC < 75) fue del 90% en el grupo de 5 mg de ulipristal, 98% en el de 10 mg y 89% en el grupo de leuprolide. El sangrado fue controlado a los 3 meses, en los 3 grupos de tratamiento, pero el sangrado excesivo fue controlado más rápidamente en los grupos de ulipristal, comparados con leuprolide ( $p < 0,001$ ). La amenorrea fue inducida más rápidamente en las pacientes con ulipristal que con el análogo. Con respecto a los efectos adversos, los valores de estradiol se mantienen

en 64 pg/ml, y 60,5 pg/ml en los grupos de 5 y 10 mg de ulipristal, mientras que en el grupo de leuprolide bajan a valores de menopausia (25 pg/ml) ( $p < 0,001$ ). Los sofocos se presentan menos frecuentemente en los grupos de ulipristal que en el grupo de acetato de leuprolide ( $p < 0,001$  para la comparación de ambos grupos). El marcador de resorción ósea, telopéptido C terminal del colágeno tipo I (CTX tipo I), fue significativamente más elevado en el grupo de leuprolide que en los de ulipristal ( $p < 0,001$ ).

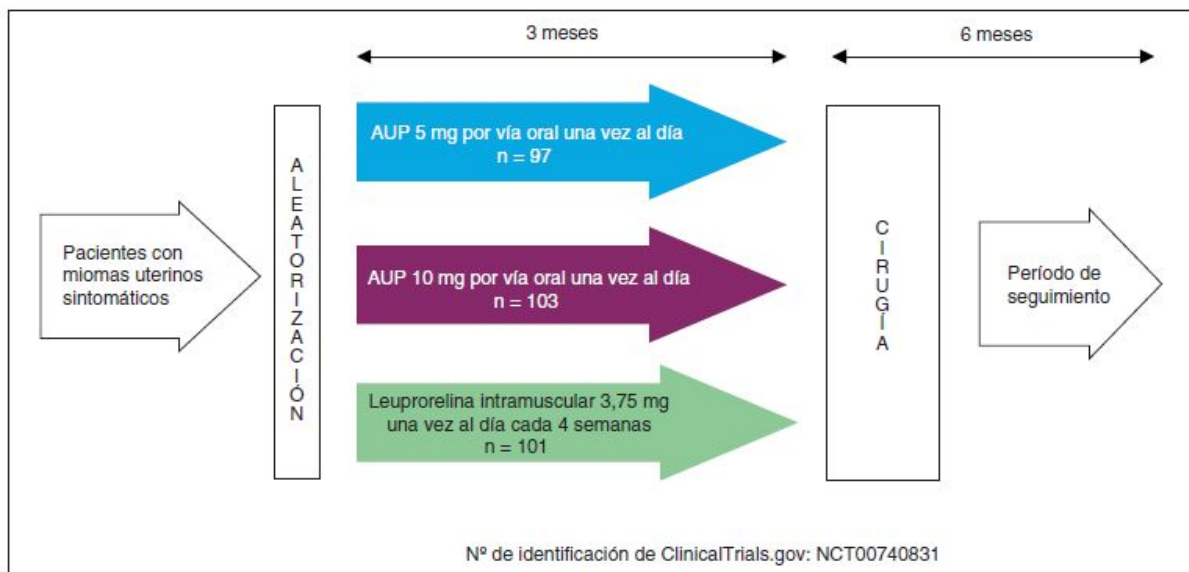


Figura 10 Diseño del ensayo clínico PEARL II. Estudio fase III, prospectivo, aleatorio, doble ciego y comparado contra producto de referencia (análogo de la hormona liberadora de gonadotropina [GnRH]). AUP: acetato de ulipristal.

## CONCLUSIÓN SOBRE LA EFICACIA CLÍNICA DEL ULIPRISTAL

El objetivo principal del tratamiento con ulipristal en los estudios fase III fue reducir el excesivo sangrado menstrual, la anemia y los síntomas relacionados con el mioma antes de la cirugía.

El acetato de ulipristal es más eficaz que el placebo para controlar el sangrado uterino, disminuir el tamaño de los miomas y reducir la sintomatología asociada a los miomas con menorragia y anemia, durante 3 meses, en tratamiento preoperatorio de los miomas. También, el acetato de ulipristal, a dosis de 5 y 10 mg durante 3 meses, fue no inferior a una inyección mensual de acetato de leuprolide para el control del sangrado uterino en miomas sintomáticos antes de la cirugía y con un mejor perfil en cuanto a efectos adversos.

El acetato de ulipristal está indicado en el tratamiento de los miomas uterinos sintomáticos por su eficacia clínica, seguridad y escasos efectos adversos:

- Reduce el sangrado excesivo de manera rápida e induce amenorrea.
- Reduce el tamaño y volumen de los miomas de manera significativa.
- Las concentraciones de estradiol se mantienen en valores de fase folicular media y, por tanto, no hay sintomatología climatérica durante su utilización.

- No afecta a la masa ósea (no es necesario asociar antirresortivos).
- No es necesaria terapia add back.
- Al cesar el tratamiento, la menstruación se produce al cabo de 1 mes.
- La reducción del volumen del mioma se mantiene hasta 6 meses después de finalizar el tratamiento.
- A los 3 meses de tratamiento, el 50% de las pacientes no precisaron cirugía.
- El 60% de las operadas tiene cirugía menos invasiva que la programada.
- No afecta al plano de escisión en la miomectomía.
- No produce cambios endometriales malignos ni premalignos.
- El perfil costo-beneficio es favorable al ulipristal comparado con acetato de leuprolide.

**RESUMEN REALIZADO POR:**

**Malena Maria Cavanna**

Becaria de Perfeccionamiento de Sección de Endocrinología Ginecológica del Hospital Italiano de Buenos Aires.

**María Alejandra Belardo**

Jefa de Sección de Endocrinología Ginecológica del Hospital Italiano de Buenos Aires.