

# Uterine fibroid management: from the present to the future

---

## Resumen por Mariana Villar

Los Moduladores Selectivos de los Receptores de Progesterona (SPRMs), como la mifepristona, asoprisnil, acetato de telapristona y UPA, son una familia de ligandos del PR con propiedades agonistas-antagonistas según el contexto celular y molecular en el que se encuentren. Estos surgen de la necesidad de encontrar una alternativa al tratamiento quirúrgico y médico existentes, ya que muchas veces resultan ineficientes, y pareciera que el acetato de ulipristal es una buena opción.

### Mecanismo de acción

Está estudiado que sobre todo la progesterona, aunque en menor medida también los estrógenos y testosterona, estimulan el crecimiento y desarrollo de los fibromas uterinos. Además se demostró que existe un aumento de la expresión de PR A y PR B en el tejido del mioma. *In vitro* se vio que los SPRM inhiben la proliferación celular fibroide. Por otro lado, generan cambios endometriales asociados al modulador del receptor de progesterona (PAEC). Además posee acción directa sobre la hipófisis, induciendo amenorrea al inhibir la ovulación y manteniendo los niveles de estradiol en la fase folicular media.

Por todo esto, el tratamiento con UPA logra una disminución del tamaño de los fibromas y de la pérdida de sangre al, además, tener un efecto directo sobre los vasos sanguíneos uterinos.

### Manejo preoperatorio

Estudiando al UPA, se realizaron los primeros ensayos clínicos donde lo compararon con un placebo y luego con acetato de leuprolide (agonista GnRH). En los resultados se vio que las pacientes que recibieron agonistas GnRH controlaron el sangrado en una mediana temporal de 21 días, mientras que aquellas que recibieron tratamiento con acetato de ulipristal (5-10 mg/día durante 3 meses) lo lograron en una mediana de 5-7 días (>90% de los casos). Además logró corregir la anemia generada por el sangrado (la cual tiene gran implicancia, ya que esta aumenta la morbimortalidad en aquellas pacientes que requieren cirugía), se observó un efecto sostenido de hasta 6 meses en las pacientes que no se operaron luego del tratamiento, y los PAECs demostraron ser benignos y reversibles a los 2 meses de finalizado el esquema.

### Administración intermitente a largo plazo

Por su efecto sostenido, los cursos adicionales intermitentes con intervalos sin tratamiento pueden resultar una alternativa al tratamiento médico a largo plazo de los fibromas. En un ensayo clínico se quiso investigar la eficacia y seguridad de cuatro cursos repetidos de 12 semanas de 5 o 10 mg/día de UPA para el tratamiento intermitente de miomas sintomáticos. Allí se demostró que la respuesta fue similar en ambos grupos, maximizando los beneficios sobre el control del sangrado y reducción del volumen.

Para estudiar el perfil de seguridad de UPA durante este tratamiento, se evaluaron los signos vitales, examen físico, análisis de laboratorio y se reportaron los siguientes efectos adversos: con mayor frecuencia (<11%) se describieron cefalea y sofocos, y en menor medida dolor mamario (3%). En ocasiones aisladas pero más severas se reportaron 5 casos de

menorragia, 1 de bipolaridad, una expulsión espontánea del mioma, una paciente con dolor abdominal y una con dolor de espalda. No aumentó la incidencia de carcinoma endometrial y la frecuencia de PAEC fue la misma.

### **Nuevos algoritmos de tratamiento propuestos con especial énfasis en infertilidad**

Tipo 0. Indicación de cortar el pedículo por histeroscopia.

Tipo 1. Menores a 3 cm: miomectomía histeroscópica. Mayores 3 cm o anemia: tratamiento médico con 1 o 2 cursos de 3 meses. Si no responde: miomectomía histeroscópica.

#### Tipo 2 o tipo 2-5 (simple o múltiples) distorsionando la cavidad uterina

*Mujer joven infértil en edad reproductiva con deseo de concebir.* Se pueden proponer SPRMs en 2 cursos de 3 meses. Luego de esto pueden surgir 3 posibilidades: 1) Reducción >50% del volumen del fibroma, la cavidad uterina no se encuentra distorsionada y la paciente puede intentar concebir; 2) Reducción  $\geq 25\%$  pero <50%. Si la cavidad uterina continúa afectada o si el mioma es de gran tamaño, hay indicación de laparoscopia una vez normalizados los niveles de hemoglobina; 3) Respuesta inadecuada al tratamiento médico con indicación de cirugía.

*Mujer joven en edad reproductiva con miomas sintomáticos que quieren preservar su fertilidad sin deseo inmediato de concebir.* Proponer tratamiento médico con SPRMs en 4 cursos de 3 meses. En la mayoría de los casos el mioma reduce su tamaño (25-80%) y controla el sangrado (>90%). En el caso de que existiera una respuesta insuficiente al tratamiento médico o la paciente deseara quedar embarazada, se deberá realizar una miomectomía.

*Mujer asintomática con miomas en tratamiento con fertilización in vitro o donación de ovocito.* Se puede proponer tratamiento con 1 o 2 cursos de SPRMs antes de la FIV o de la donación de ovocitos para reducir el tamaño de los fibromas y recuperar la cavidad uterina.

*Mujeres pre menopáusicas sintomáticas sin deseo de concebir, pero que desean mantener su útero.* Terapia intermitente a largo plazo con SPRM, 4 cursos de 3 meses. Dos resultados posibles: 1) Buena respuesta, logra una reducción del volumen >25% y controla el sangrado. 2) Respuesta insuficiente, indicación de histerectomía, miomectomía, EAU.

### **Conclusión**

El UPA es un tratamiento farmacológico muy eficaz que demostró tener un buen perfil de seguridad que, además de paliar los síntomas, logra efectos prolongados y sostenidos en el tiempo. De esta manera, esta droga no solo demostró ser una opción preoperatoria al reducir el tamaño y sangrado de los miomas, sino que también puede ser una alternativa para la terapia médica, evitando así la intervención quirúrgica.

### **Bibliografía**

Donnez, Jacques, and Marie-Madeleine Dolmans. "Uterine Fibroid Management: from the

Present to the Future.” *Human Reproduction Update*, vol. 22, no. 6, 2016, pp. 665–686., doi:10.1093/humupd/dmw023.