

GESTACIONES ESPONTANEAS A TÉRMINO SEGUIDAS DE TRATAMIENTO DE MIOMATOSIS UTERINA SINTOMATICA CON ACETATO DE ULIPRISTAL SIN CIRUGÍA

Dr. Vicente Spinoso Cruz / Dra. Marta Colechá Morales / Dra. Ligia Gil Melgosa / Dra. Aida Revuelta Lopez

Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Obispo Polanco. Teruel

RESUMEN

Los miomas uterinos son los tumores benignos del tracto genital mas frecuentes en mujeres en edad reproductiva y pueden ocasionar infertilidad. Su tratamiento puede ser médico, quirúrgico o una combinación de ambos, pero pueden comprometer la fertilidad futura en pacientes en donde aun no se haya cumplido su deseo genésico. En este reporte presentamos dos pacientes que presentaban miomatosis uterina sintomática y que aun deseaban preservar su fertilidad. Se les indicó tratamiento con 1 o 2 ciclos de 13 semanas cada uno de 5 mgr de Acetato de Ulipristal observando disminución del tamaño de los miomas, adecuado control de los síntomas y obtención de gestaciones de modo espontáneo que alcanzaron el término sin complicaciones significativas. Por tanto el tratamiento con Acetato de Ulipristal podría ser una opción efectiva a tomar en cuenta en el manejo de pacientes con miomatosis uterina sintomática que rechacen la cirugía o esta este contraindicada y que deseen preservar su fertilidad.

ABSTRACT

Uterine fibroids are the most frequent benign tumors of the genital tract in women in reproductive age and can cause infertility. Their treatment may be medical, surgical or a combination of both, but they may compromise future fertility in patients where their parenthood desire has not yet been fulfilled. In this report we present two patients who had symptomatic uterine myomatosis and who still wanted to preserve their fertility. Treatment was indicated with 1 or 2 cycles of 13 weeks each of 5 mgr of Ulipristal Acetate, observing a decrease in the size of the fibroids, adequate control of the symptoms and obtaining of pregnancies spontaneously that reached term without significant complications. Therefore, treatment with Ulipristal Acetate could be an effective option to take into account in the management of patients with symptomatic uterine myomatosis who refuse surgery or is contraindicated and who wish to preserve their fertility.

Notas Clínicas

INTRODUCCIÓN

Los Leiomiomas uterinos son tumores benignos mas comunes en mujeres en edad reproductiva¹⁻³. A pesar de que muchos de ellos son asintomáticos y por ello, frecuentemente no diagnosticados, un porcentaje significativo pueden producir sintomatología significativa como menstruaciones profusas y duraderas, presión y dolor pélvico, anemia y disminución de la calidad de vida³. Dependiendo de la localización anatómica también pueden ocasionar infertilidad e incremento del riesgo de aborto⁴, específicamente aquellos miomas que distorsionan o protruyen en la cavidad uterina pueden ocasionar alteraciones de la migración espermática, interferir en el transporte embrionario por alteraciones en la contractilidad uterina y fallos en la implantación por alteración de la vascularización endometrial⁵.

Dentro de las opciones terapéuticas existen posibilidades médicas, quirúrgicas o una combinación de ambas, no obstante el tratamiento ideal sería aquel que produzca alivio o desaparición de los síntomas, disminución del volumen de los miomas o su desaparición y mejorar las tasas de fertilidad⁶.

El Acetato de Ulipristal es un modulador selectivo de los receptores de progesterona (SPRM) que ha sido aprobado para el tratamiento médico de los miomas uterinos en Europa⁷. La efectividad del mismo en dosis de 5 a 10 mgr diarios durante ciclos de 13 semanas ha demostrado controlar el sangrado excesivo y reducir el volumen de los miomas⁸. Es tan efectivo como el acetato de leuprolide para el control de los sangrados y disminución del volumen de los miomas pero con una diferencia estadísticamente significativa de la aparición de sofocos⁹, produce alteraciones endometriales de características benignas que son reversibles pocos meses después de suspender el tratamiento y no se han reportado efectos adversos tales como la hiperplasia endometrial o adenocarcinoma¹⁰⁻¹¹.

Existe poca evidencia que informe de la utilidad del Acetato de Ulipristal para el tratamiento de los miomas uterinos con miras a mejorar las tasas de fertilidad¹², sin embargo estudios realizados en Polonia¹², España¹³ y una serie de 21 pacientes de un estudio pivotal en fase

III de Pearl del fármaco en Europa nos ofrecen grandes expectativas¹⁴, ya que de 13 pacientes, 12 fueron tratadas con Acetato de Ulipristal seguido de miomectomía y una se indicó el mismo tratamiento mas técnicas de reproducción asistida logrando gestaciones que llegaron a feliz término. Khulood M et al⁶ describe en 2016 la primera gestación a término en una paciente con miomatosis uterina sintomática tratada previamente con Acetato de Ulipristal sin cirugía. En nuestra serie describimos 2 casos de las mismas características y que demuestran la utilidad de este fármaco en mejorar las tasas de fertilidad espontánea sin necesidad de aplicar otros tratamientos adicionales.

CASO 1

Paciente de 42 años de edad, G0, que acude a consulta por presentar sensación de presión a nivel de hipogastrio de 6 meses de evolución y trastornos menstruales de tipo hipermenorrea desde hace 3 meses. Como antecedente relevante la paciente refiere miomectomía hace 12 años mediante laparotomía y con entrada a cavidad endometrial. Al examen físico se constata presencia de masa de consistencia firme a nivel de hipogastrio, aproximadamente de 5 cm por encima de sínfisis púbica, no dolorosa a la palpación y que se introduce hacia excavación pelviana. Se realiza ecografía transvaginal evidenciando útero heterogéneo de 112.6 x 100.4 x 63.2 mm en donde se contabilizan al menos 4 miomas:

A) mioma anterior de 24 x 30 mm, tipo V clasificación FIGO

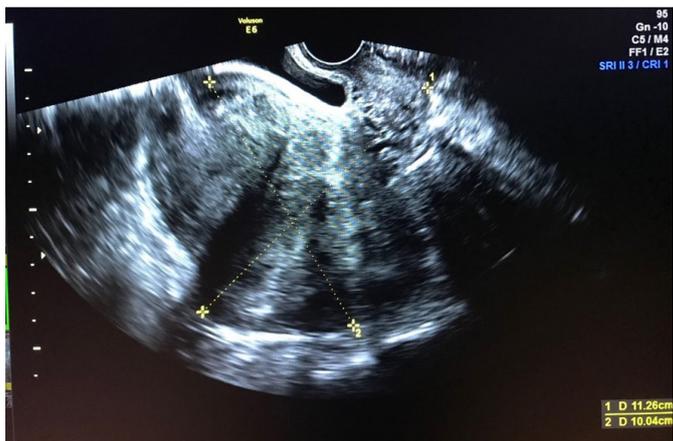
B) mioma posterior de 29 x 24 mm, tipo V clasificación FIGO

C) mioma fúndico de 35 x 25 mm, tipo VI clasificación FIGO

D) mioma transmural izquierdo de 51 x 40 mm, tipo III-V clasificación FIGO

Se indica laboratorio en donde se constatan cifras de Hb: 10.4 y hcto: 31.1, con una bioquímica normal. La paciente no descarta la posibilidad de descendencia por lo que se decide instaurar tratamiento con Acetato de Ulipristal a razón de 5 mgr/día en dos ciclos de 13 semanas cada uno y re evaluación.

Notas Clínicas



Durante el tratamiento la paciente presentó mejoría del dolor en hipogastrio y de la hipermenorrea, el hemograma control informó cifras de Hb: 13.4 y Hcto: 40.1 y transaminasas dentro de límites normales, como efecto colateral se informó spotting escaso e irregular durante el tratamiento.

Una vez cumplido el plan de tratamiento la paciente acude a consulta a control manifestando amenorrea secundaria, se realiza test de embarazo el cual es positivo. Se realiza ecografía transvaginal evidenciando saco gestacional in situ con embrión en su interior con un Lcc de 4.2 mm correspondiente a 6S+1D y FCF positiva cuantificada en 107x´.



Se inicia control de gestación constatan-do aumento del volumen de los miomas hasta las 12 semanas de gestación pero sin presentar complicaciones significativas. A las 20 semanas las dimensiones de los miomas eran:

A) mioma anterior, tercio inferior, cercano al cervix de 31 x 54 mm,

B) mioma posterior, tercio inferior, cercano al cervix de 55 x 48 mm

C) mioma fúndico de 60 x 48 mm

D) mioma izquierdo de 60 x 70 mm

La paciente durante la gestación desarrolla diabetes gestacional que fue controlada únicamente con dieta y a las 39 semanas se realiza cesárea segmentárea obteniendo recién nacido femenino saludable con peso al nacer de 2930, test de Apgar de 9 y 10 puntos y Ph de cordón de 7.31. Madre e hija son dados de alta al tercer día de post operatorio sin complicaciones, la madre practica lactancia materna durante 9 meses y a los 3 meses de post cesárea se realiza ecografía transvaginal evidenció una notable reducción del tamaño de los miomas sin lograr objetivar mioma en la cara anterior:

A) mioma posterior de 24 x 20 mm, tipo V clasificación FIGO

B) mioma fúndico de 28 x 21 mm, tipo VI clasificación FIGO

C) mioma transmural izquierdo de 35 x 25 mm, tipo IV clasificación FIGO.

CASO 2

Paciente de 35 años de edad, G2/P1/A1, consulta por presentar reglas con tendencia a ser hipermenorreicas desde hace 7 meses que han sido tratadas con anticonceptivos orales combinados motivo por el cual se realiza ecografía transvaginal evidenciando:

A) mioma subseroso en fundus, tipo VI, de 19 x 21 mm.

B) mioma posterior, tipo II de 23 x 23 mm.



Notas Clínicas

C) mioma posterior, tipo II de 17 x 15 mm.

D) mioma anterior, tipo II de 15 x 14 mm.

Se indica laboratorio en donde se constatan cifras de Hb: 10.9 y hcto: 32.1, con una bioquímica normal. En vista de encontrarse sintomática se decide instaurar tratamiento con Acetato de Ulipristal a razón de 5 mgr/día durante 13 semanas y cita en la consulta del hospital para incorporar en lista de espera quirúrgica planteando resección de miomas submucosos por vía histeroscópica.

16 semanas después acude a consulta de ginecología manifestando amenorrea secundaria posterior a la suspensión del tratamiento y concomitantemente nauseas, vómitos y mareos ocasionales desde hace aproximadamente 2 semanas, se repite ecografía transvaginal evidenciando:

A) mioma intramural, tipo II de 15 x 17 mm.

B) mioma posterior, tipo II de 19 x 18 mm.

C) mioma posterior, tipo II de 15 x 13 mm.

D) mioma posterior, tipo II de 11 x 10 mm.

E) presencia de saco gestacional in útero con embrión en su interior con un LCC de 3.25 mm. correspondiente a 5.5 semanas y una frecuencia cardíaca fetal positiva cuantificada en 116x´.

Se inicia control de gestación constatando aumento del volumen de los miomas hasta las 12 semanas de gestación pero sin complicaciones significativas

A) mioma intramural, tipo II de 22.9 x 28.3 mm.

B) mioma posterior, tipo II de 24.7 x 16.9 mm.

C) mioma posterior, tipo II de 28.4 x 25.4 mm.

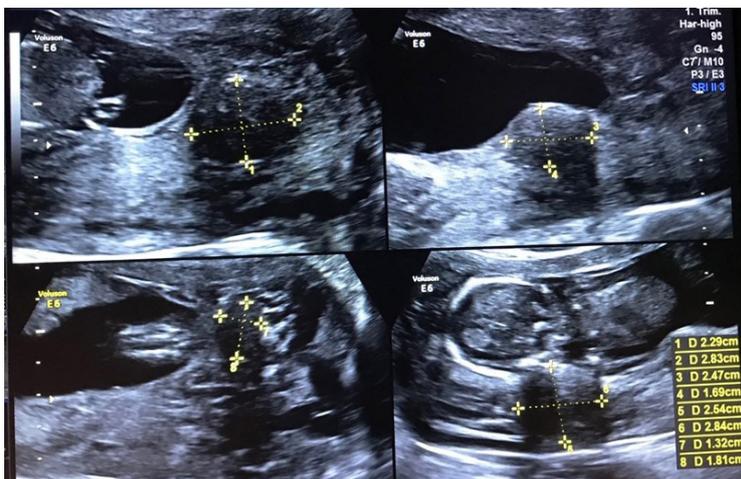
D) mioma posterior, tipo II de 18 x 13 mm.

La paciente durante la gestación también presentó diabetes gestacional que requirió tratamiento con insulina y dieta. A las 39 semanas se finaliza gestación mediante inducción de parto obteniendo recién nacido masculino vigoroso con peso al nacer de 3710, test de Apgar de 9 y 10 puntos y Ph de cordón de 7.22, parto eutócico sin complicaciones. Madre e hijo son luego dados de alta al segundo día de puerperio sin incidencias, la madre practica lactancia materna durante 6 meses y a los 3 meses de post parto se realiza ecografía transvaginal en donde se evidenció una notable reducción del tamaño de los miomas evidenciando además un escaso componente submucoso por lo que se decide inserción de dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel y permanece asintomática hasta la actualidad.

DISCUSIÓN

Los miomas uterinos, también conocidos como leiomiomas uterinos, son las neoplasias benignas más frecuentes en las mujeres en edad fértil. Son ocasionados por una proliferación de las células de la musculatura lisa del miometrio. Aun hoy en día existe muchas controversias en su etiología en donde se han incluido causas hormonales, genéticas y factores de crecimiento, pero recientemente se ha demostrado que la estimulación de estos receptores de progesterona incrementan la proliferación de las células musculares lisas y reducen su apoptosis^{8, 9, 14, 15}.

Los miomas uterinos representan un coste de más de cientos de billones de dólares en tratamientos en el mundo entero debido a su alta morbilidad. Producen un elevado impacto en la calidad de vida de las pacientes de todas las etnias, pero especialmente en las mujeres de co-



Notas Clínicas

lor y a pesar de su benignidad pueden producir sangrados menstruales profusos, dolor pélvico, sensación de masa, infertilidad y complicaciones obstétricas³.

Tradicionalmente el tratamiento de elección para esta patología ha sido la histerectomía o la miomectomía, pero recientemente se han desarrollado otras opciones menos agresivas como la embolización de arterias uterinas, la miomectomía histeroscópica/laparoscópica, y los ultrasonidos focalizados de alta intensidad (HIFU). Otras opciones de tratamiento incluyen opciones médicas como los agonistas y antagonistas de GnRH, anticonceptivos combinados y progestágenos¹⁶⁻¹⁷, sin embargo a la hora de elegir un tratamiento es fundamental tomar en cuenta la edad de la paciente y su deseo de preservación de la fertilidad. Las mujeres con leiomiomas uterinos que deseen mantener su fertilidad futura pueden enfrentarse a un dilema ya que no existen muchas opciones terapéuticas que garanticen a 100% ese objetivo.

Recientemente el Acetato de Ulipristal, miembro de la familia de los moduladores selectivos de los receptores de progesterona (SPRM) ha sido aprobado para el tratamiento de los leiomiomas uterinos en Canadá, Estados Unidos, Europa y numerosos países en el mundo entero¹⁴. Su mecanismo de acción se fundamenta en el hecho que al interactuar con los receptores de progesterona, induce una serie de efectos beneficiosos sobre el miometrio como la supresión de la neovascularización, disminución de la proliferación celular y apoptosis de las células musculares lisas⁶. Numerosos estudios han demostrado la eficacia del Acetato de Ulipristal en el control de la menorragia y la reducción del volumen de los miomas uterinos en pacientes sintomáticas^{8, 9, 10}. Luego de un ciclo

de 3 meses de tratamiento con 5 mgr/día de Acetato de Ulipristal el volumen de los miomas se reduce en un 21-36% y la menorragia se controla en más del 90% de las pacientes^{8, 9}, además, la reducción del volumen de los miomas se mantiene hasta 6 meses luego de finalizar el tratamiento. Más recientemente la efectividad de alternar ciclos de 3 meses de tratamiento con períodos de descanso nos permite plantear la posibilidad de un tratamiento de más larga duración en el futuro¹⁰.

En esta serie, el Acetato de Ulipristal a razón de 5 mgr/día durante 13 semanas en uno o dos ciclos redujo de forma exitosa el volumen de los miomas y permitió el restablecimiento de la anatomía normal de la cavidad uterina. Nuestro estudio no incluyó los cambios que se produjeron en la histología endometrial una vez finalizado el tratamiento pero ambos pacientes lograron embarazarse y posteriormente presentaron embarazos con escasas complicaciones. Este trabajo se añade a otras publicaciones ya existentes que demuestran la utilidad del Acetato de Ulipristal en el manejo de pacientes con miomatosis uterina que desean gestación pero que rechazan una opción quirúrgica. Ahora que se conoce que este fármaco reduce de forma exitosa el volumen de los miomas, evita los riesgos inherentes de la cirugía en la capacidad reproductiva y aparentemente no produce efectos deletéreos sobre la gestación, se podría considerar como una opción terapéutica en un intento inmediato de lograr concepción al final del tratamiento¹³, sin embargo los autores recomiendan la realización en el futuro de otros estudios para establecer la seguridad de este medicamento como una opción de tratamiento de los miomas uterinos sintomáticos previos a la gestación.

Notas Clínicas

BIBLIOGRAFIA

1. Evans F, Brunst S. Uterine fibroid tumors: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 2007, 75: 1503-8.
2. Cramer S, Panel A. The frequency of uterine leiomyomas. *Am J Clin Pathol* 1990; 94: 435-8.
3. Fields K R, Neinstein L S. Uterine myomas in adolescents: case reports and a review of the literature. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 1996; 9 (4). 195-8.
4. Donnez E, Sikirica V, Grabert-Estelles J, Bolle SC, Dodd SL, Maroulis C, et al. The burden of uterine fibroids in five european countries. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010, 152; 96-102
5. Donnez J, Jadoul P. What are the implications of myuomas on fertility? A need for debate?. *Hum Reprod* 2002; 17: 1424-31.
6. Khulood M, MD, MRCOG, FRCSC. Spontaneous pregnancy following ulipristal acetate treatment in a woman with symptomatic uterine fibroid. *J Osbtet Gynaecol Can* 2016; 38 (1): 75-79.
7. Electronic Medicines Compendium, "Esmya 5 mgr tablets (ulipristal acetate)". [http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/26068/SPC/Esmya+5+mgr+tablets+\(ulipristalacetate\)/](http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/26068/SPC/Esmya+5+mgr+tablets+(ulipristalacetate)/).
8. Donnez J, Tatarchuck TF, Buchard P, et al. "Ulipristal Acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery" *The New England Journal of Medicine*, vol 366, No 5, PP, 409-420, 2012.
9. Donnez J, Vazquez F, Tomaszewski J, et al. Ulipristal Acetate vs Leuprolide Acetate for uterine fibroids" *the new england journal of medicine*, vol 366, no. 5, pp 421-432, 2012.
10. Donnez J, Tomaszewski J, Vazquez F, et al. "Long term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate" *Fertility and Sterility*, Vol 101, No 6, pp 1565-1573, 2014.
11. A.R.W. Williams, C Bergelon, D.H. Barlow, A. Forency. "Endometrial morphology ater treatment of uterine fibroids with the selective progesterone receptor modulator, ulipristal acetate. *International of Gynecological Pathology*. Vol 31, No 6, pp 556-569, 2012.
12. A Wdowiak, "Pre treatment with ulipristal acetate before ICSI procedure: a case report" *Przgląd Menopauzalny*, vol 6, pp. 496-500, 2013.
13. Monelon J, Martinez-Varea A, Galliano D, Pellicer A. Succesful pregnancy after treatment with ulipristal acetate for uterine fibroids. *Case Report Obstet Gynecol*. 2014: 314587.
14. M Ali, A Al-Hendy. "Selective progesterone receptor modulators for fertility preservation in woman with symptomatic uterine fibroids" *Biol of Reprod*, 2017, 97 (3), 337-352.
15. Talaulikar VS, Mandoya IT. Ulipristal Acetate: a novel option for the medical managment of symptomatic uterine fibroids. *Adv Ther* 2012; 29: 655-63.
16. Miller CE, Unmet Therapeutic needs for uterine myomas. *J minim Invasive Gynecol* 2009; 16: 11-21.
17. Lumsden MA: Modern managment of fibroids. *Obstet Gynecol Reprod Med* 2010; 20: 82-6.