



## Tratamiento de los miomas uterinos con medroxiprogesterona en pacientes perimenopáusicas

### RESUMEN

**Antecedentes:** los leiomiomas son los tumores benignos más frecuentes del útero asociados con sangrado uterino anormal. El acetato de medroxiprogesterona es una alternativa de tratamiento.

**Objetivo:** determinar en mujeres perimenopáusicas el efecto del acetato de medroxiprogesterona como tratamiento de la leiomiomatosis con sangrado uterino anormal.

**Material y método:** estudio observacional, prospectivo y longitudinal efectuado en mujeres perimenopáusicas con sangrado uterino anormal. Se prescribieron 150 mg de medroxiprogesterona por vía intramuscular al mes durante dos años. Si el sangrado continuaba después de seis meses de tratamiento o aumentaba durante el mismo, se efectuaba la histerectomía.

**Resultados:** se estudiaron 31 pacientes, 2 (6.4%) de ellas abandonaron el estudio después de la primera dosis; 21 (67.7%) completaron el tratamiento y permanecieron sin sangrado durante años (eficacia del 72.4%, IC<sub>95%</sub>: 54.4 a 90%, por intención de tratar 67.7%; IC<sub>95%</sub> de 49.6 a 85.8%); 8 pacientes (25.8%) requirieron histerectomía por persistencia del sangrado después de seis meses de tratamiento. No se informaron efectos secundarios.

**Conclusiones:** la medroxiprogesterona favorece la disminución del sangrado uterino en pacientes con leiomiomatosis y reduce potencialmente la necesidad de histerectomía en mujeres perimenopáusicas.

**Palabras clave:** leiomiomatosis uterina, acetato de medroxiprogesterona, sangrado uterino anormal, histerectomía, perimenopausia.

## Medical treatment of the uterine miomas in perimenopausal patients

### ABSTRACT

**Background:** Leiomyomas are the most common benign tumors of the uterus, frequently associated with abnormal uterine bleeding. Medroxyprogesterone (MP) acetate it is a therapeutic alternative.

**Objective:** To determine the efficacy of the medroxyprogesterone for abnormal uterine bleeding associated with leiomyomatosis in perimenopause women.

Abraham Jovanny Olvera-Maldonado<sup>1</sup>  
Alfonso Martínez-Uribe<sup>2</sup>  
Mario Enrique Rendón-Macías<sup>3</sup>  
Augusto Sangines-Martínez<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Residente de cuarto año de Ginecología y Obstetricia.

<sup>2</sup> Médico adscrito al servicio de Ginecología y Obstetricia.

<sup>3</sup> Profesor de Metodología.

<sup>4</sup> Jefe de la División de Ginecología y Obstetricia, Nuevo Sanatorio Durango, Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle, México DF.

Recibido: septiembre 2014

Aceptado: diciembre 2014

### Correspondencia:

Dr. Abraham Jovanny Olvera Maldonado  
Francisco Rojas González 118-2, col. Ermita, Del. Benito Juárez, Distrito Federal.  
CP 03590. Tel 56728908.  
logan\_mp3\_7@hotmail.com y ginecolvera@gmail.com

### Este artículo debe citarse como

Olvera-Maldonado AJ, Martínez-Uribe A, Rendón-Macías ME, Sangines-Martínez A. Tratamiento de los miomas uterinos con medroxiprogesterona en pacientes perimenopáusicas. Ginecol Obstet Mex 2015;83:41-47.

**Methods:** An observational, prospective, longitudinal study. We selected 31 patients with uterine myomas and abnormal uterine bleeding. Two years monthly doses of 150 mg of MP were given. If the bleeding did not stop at six months of treatment or increased a hysterectomy was performed.

**Results:** Two (6.4%) patients abandoned the treatment after a first doses; 21 (67.7%) completed the treatment without uterine bleeding (efficacy observed of 72.4%; CI<sub>95%</sub> 54.4 to 90.4%, intention to treat efficacy 67.7%, CI<sub>95%</sub> 49.6 to 86.8%). Eight (25.8%) patients persisted with uterine bleeding before 6 months of treatment and a hysterectomy was performed. There was no severity secondary effect informed.

**Conclusions:** Management with medroxyprogesterone may be an effective treatment to control the uterine bleeding associated with myomatosis. Their use could reduce the necessity of some hysterectomies.

**Key words:** Uterine leiomyomatosis, medroxyprogesterone acetate, abnormal uterine bleeding, hysterectomy, perimenopause.

Los miomas uterinos son tumores estrógeno-dependientes que se originan en el músculo liso del útero y contienen elementos de tejido conectivo y fibroso.<sup>1</sup>

Son los tumores benignos más frecuentes del útero. Se detectan en 20 a 25% de las mujeres en edad reproductiva, con pico mayor de aparición entre la cuarta y quinta décadas de la vida;<sup>2</sup> afectan a 80% de los casos durante toda su vida<sup>12</sup> y son 3 a 9 veces más comunes en la raza negra.<sup>2</sup>

Las causas precisas se desconocen pero existen diversos factores predisponentes, como: edad, trastornos hormonales endógenos y exógenos, obesidad, nuliparidad, dieta y tabaquismo.<sup>3</sup> Alrededor de 40% son cromosómicamente anormales, con translocaciones entre los cromosomas 12 y 14, y el 60% restante puede tener mutaciones no detectadas. Muchos de estos genes parecen regular el crecimiento celular, la diferenciación, proliferación y mitogénesis.<sup>4</sup>

Por su localización en el útero, se clasifican en intramurales (dentro de la pared del útero),

submucosos (sobresalen a la cavidad uterina) y subserosos (se originan en la superficie del útero y pueden ser pedunculados).<sup>5</sup>

Independientemente de su carácter benigno son responsables de provocar morbilidad significativa.<sup>5</sup> Aunque la mayor parte son asintomáticos, cerca de 20% producen menorragia, que puede resultar en anemia, dolor pélvico y síntomas genitourinarios.<sup>12</sup> También se han asociado otros trastornos médicos, como: infertilidad, aborto recurrente y trabajo de parto prematuro.<sup>6</sup> Los síntomas clínicos tienen función importante en la decisión apropiada del tratamiento, el tamaño y la ubicación de los miomas, edad de la paciente y su proximidad cronológica con la menopausia.<sup>13</sup>

La manifestación más común es el sangrado uterino anormal y el incremento de la frecuencia de dispareunia y el dolor pélvico no cíclico.<sup>13</sup> Esto afecta la calidad de vida de las mujeres y provoca que la miomatosis uterina sea la principal indicación de histerectomía en Estados Unidos (600,000/año).<sup>6</sup>



Con las nuevas técnicas se han identificado anomalías moleculares responsables de estos tumores. La familiaridad con el origen molecular de crecimiento de los fibromas es cada vez más importante, lo que permite que las terapias actuales sean más específicas.<sup>13</sup>

La selección óptima de las pacientes para tratamiento médico, procedimientos invasivos o intervención quirúrgica depende de la evaluación precisa del tamaño, el número y la posición de los miomas. Las técnicas de imagen disponibles para confirmar el diagnóstico son la ecografía, sonohisterografía y resonancia magnética.<sup>13</sup>

La ecografía transabdominal y transvaginal son las más frecuentemente utilizadas debido a su accesibilidad y costo relativamente bajo. Las exploraciones transvaginales son más sensibles para el diagnóstico de pequeños fibromas. La ecografía transvaginal puede detectar fibromas incluso de 5 mm, según la experiencia del médico.<sup>13</sup>

La resonancia magnética se ha promovido como la modalidad más sensible para evaluar los miomas uterinos, especialmente para la detección de pequeños fibromas. Esta técnica es precisa en el diagnóstico; su sensibilidad es de 88 a 93% y especificidad de 66 a 91%.<sup>13</sup>

Debido a la alta frecuencia de regresión después de la menopausia, la conducta actual en mujeres perimenopáusicas consiste en buscar un tratamiento poco invasivo y que pueda prescribirse durante ese periodo de transición, y que genere los mínimos efectos secundarios para evitar el tratamiento quirúrgico.<sup>5</sup> Para esto se han descrito tratamientos médicos que evitan la intervención quirúrgica y conservan el útero.<sup>8</sup>

Para este estudio se prescribió acetato de medroxiprogesterona, un progestágeno sintético

con acción antiestrogénica, antiandrogénica y antigonadotrópica; es 15 veces más potente que la progesterona y recientemente fue aprobado por la *Federal Drug Administration* de Estados Unidos como anticonceptivo. Además, estudios recientes sugieren su indicación en el tratamiento sintomático de los miomas uterinos, por su efecto hipoestrogénico, pero su experiencia aún es escasa.<sup>3</sup>

Otras alternativas de tratamiento médico son: agentes antifibrinolíticos (ácido tranexámico), anticonceptivos orales combinados y progestágenos, sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (LNG-IUS), análogos de GnRH (GnRHa), moduladores selectivos de los receptores de estrógeno y análogos de la somatostatina.<sup>13</sup>

Un estudio preliminar, publicado en 2007, favoreció la prescripción de cabergolina para el tratamiento de los fibromas uterinos. Los autores informaron reducción del volumen, incluso de 50% durante seis semanas.<sup>13</sup>

Se ha demostrado que la vitamina D es un factor antifibrótico, inhibe el crecimiento e induce la apoptosis en células humanas de leiomioma. Los resultados preliminares sugieren una correlación estrecha con la dosis-respuesta entre la concentración de vitamina D en suero más baja y aumento de la gravedad de los fibromas uterinos. Esto representa una oportunidad para la prescripción potencial de vitamina D, o sus análogos potentes, como nuevas opciones de tratamiento para la prevención de los fibromas uterinos.<sup>13</sup>

Las opciones quirúrgicas incluyen: resección de los fibromas mediante histeroscopia, ablación endometrial, miomectomía e hysterectomía.<sup>5</sup>

El objetivo del estudio es: determinar si la medroxiprogesterona disminuye el sangrado uterino

anormal en pacientes con leiomiomatosis uterina en etapa de perimenopausia, con el propósito de reducir las histerectomías.

## PACIENTES Y MÉTODO

Ensayo clínico fase II, prospectivo, observacional y longitudinal. Se incluyeron al estudio las pacientes que cumplieron los siguientes criterios de inclusión: tener más de 46 años de edad, con miomatosis uterina evidenciada por clínica y ultrasonido endovaginal, sangrado uterino anormal asociado; hemoglobina sérica y hematócrito en parámetros normales ( $>12$  g/dL); reporte de biopsia endometrial sin alteraciones y consentimiento escrito firmado para participar en el estudio.

Las pacientes recibieron una dosis mensual de acetato de medroxiprogesterona (150 mg) por vía intramuscular durante dos años, tiempo en el que se realizaron controles de laboratorio para valorar la concentración de hemoglobina, ultrasonido endovaginal para valorar el tamaño uterino y de los miomas cada tres meses para asegurar la eficacia del tratamiento. Todas las dosis se aplicaron en el Nuevo Sanatorio Durango, por personal capacitado y que vigiló cualquier efecto secundario o aparición de algún síntoma o signo adverso. Las pacientes debían registrar el comportamiento del sangrado uterino en una bitácora. Si el sangrado persistía o se incrementaba, las pacientes acudían a revisión, para continuar el tratamiento o tomar la decisión quirúrgica. De no existir estas alteraciones, se citaron mensualmente hasta completar dos años de tratamiento. Después de ese tiempo se suspendió la medroxiprogesterona y continuó la vigilancia durante un año.

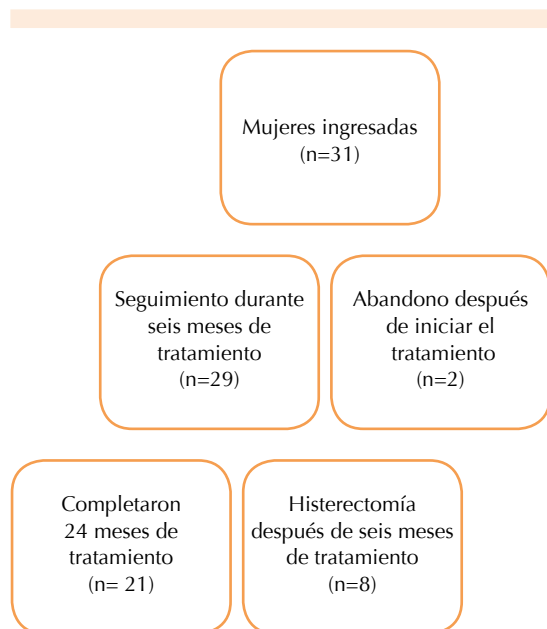
El protocolo fue aprobado por el comité de ética e investigación del Nuevo Sanatorio Durango. Se respetó el anonimato de las pacientes y la decisión de retirarse del estudio.

*Análisis de los resultados.* Por tratarse de un estudio fase II, no se comparó con un grupo control; la experiencia del hospital ha sido la práctica frecuente de histerectomías por esta alteración en 88% (datos no publicados) de los casos. Con ellos se esperaba una reducción de al menos 50% para estimar una frecuencia de intervenciones quirúrgicas de 42 a 44% de las mujeres atendidas. Como variable de desenlace principal el resultado se analizó como tasa de eficacia en el control del sangrado. Se calculó el intervalo de confianza de la tasa de éxitos y se realizó un análisis por protocolo e intención de tratar. Por último, se comparó la concentración de hemoglobina entre las mujeres que completaron el tratamiento con medroxiprogesterona *versus* las cifras observadas al momento de la histerectomía en las pacientes sin respuesta al tratamiento, con el propósito de demostrar la pérdida sanguínea. Esta comparación se realizó con la prueba no paramétrica para grupos independientes. Todos los análisis se efectuaron con el paquete estadístico SPSS versión 20.

## RESULTADOS

Sólo 31 mujeres cumplieron con los criterios de selección y fueron quienes participaron en el estudio (Figura 1). El promedio de edad fue de 48.2 años, con límites de 46 y 52. La mayoría de las pacientes (71%), además de tener sangrado transvaginal, tuvo dolor en el hipogastrio. El tamaño promedio del útero fue de  $9 \pm 1.6$  cm, con predominio de miomas de pequeños elementos ( $< 2$  cm) en 58.1%; seguido de los de medianos elementos (2-6 cm) en 15.1% de los casos. En cuanto a la localización de los miomas en el útero predominó el tipo intramural en 41.9%, seguido del submucoso en 29% y subseroso en 6.5% de las pacientes.

Sólo completaron el tratamiento de dos años 21 pacientes (67.7%), lapso en el que no hubo sangrado uterino, incluso cuando se suspendió la



**Figura 1.** Seguimiento de las pacientes con miomatosis uterina que recibieron medroxiprogesterona (n=31).

medroxiprogesterona. Por lo anterior, la eficacia observada al completar el tratamiento (al menos seis meses) fue de 72.4% (IC<sub>95%</sub> de 54.4 a 90.4%) y por intención de tratar de 67.7% (IC<sub>95%</sub> de 49.6 a 85.8%). Dos (6.4%) pacientes abandonaron el estudio después de establecer el diagnóstico e iniciar el tratamiento. Después de seis meses de tratamiento, a 8 (25.8%) pacientes se les hizo histerectomía total abdominal por persistencia del sangrado, con promedio de tamaño uterino de 11 cm, y en ese periodo también disminuyó la concentración de hemoglobina ( $10.3 \pm 1.7$  vs  $12.1 \pm 1.3$  mg/dL del grupo tratado con medroxiprogesterona [t Student 8.02,  $p=0.009$ ]); por lo tanto, en este grupo a mayor tamaño uterino menor eficacia del tratamiento con medroxiprogesterona.

Al inicio del tratamiento, la concentración media de hemoglobina fue de  $11.9 \pm 1.3$  mg/dL, sin diferencias entre las pacientes que posteriormente abandonaron o se les practicó histerectomía

( $12.5 \pm 0.7$  y  $12 \pm 1.3$  mg/dL, respectivamente, *versus*  $11.8 \pm 1.4$  del grupo que completó el tratamiento, ANOVA  $F=0.21$ ,  $p=0.81$ ). Después de seis meses de seguimiento las pacientes en quienes se realizó histerectomía por persistencia del sangrado, tuvieron concentraciones más bajas de hemoglobina.

## DISCUSIÓN

Este estudio registró 71% de pacientes con síntomas de sangrado transvaginal y dolor en el hipogastrio, lo que confirma lo descrito en la bibliografía. Así mismo, se encontró mayor predominio de miomas de pequeños elementos (58.1%), seguidos de los miomas de medianos elementos (15.1%).

En lo que a diagnóstico respecta, no se realizaron estudios de resonancia magnética ni de imagen adicionales que complementaran al ultrasonido, pues el ultrasonido abdominal o transvaginal tiene sensibilidad de 85%.<sup>9</sup> Aún se discuten otros métodos diagnósticos, por ejemplo la histerosalpingografía, pero no se recomienda su práctica rutinaria.<sup>9</sup> La histeroscopia es un método auxiliar que permite diagnosticar pólipos o miomas submucosos de pequeños elementos; sin embargo, en este estudio fue imposible contar con este recurso. Además, sólo se recomienda si otro tipo de estudios no son concluyentes para establecer la miomatosis uterina con persistencia de los síntomas.<sup>9</sup> La resonancia magnética es el estudio con mayor sensibilidad y especificidad, pero su limitante principal es el costo,<sup>9</sup> motivo por el que no se realizó este examen en las pacientes del estudio.

El principal hallazgo de este estudio fue observar la eficacia de la medroxiprogesterona en el control hemorrágico, sin intervención quirúrgica en 72.4% de las pacientes que completaron el tratamiento. Algunos estudios reportan la eficacia del tratamiento, pero son muy pocos y no

**Cuadro 1.** Características de las pacientes con miomatosis uterina tratadas con medroxiprogesterona

Dato	Media	1DE
Edad al inicio del tratamiento	48.2 años	± 1.9
Edad al inicio de la menopausia	49.1 años	± 1.8
<i>Tamaño del útero</i>		
Al inicio	9.3	± 1.4
6 meses	9.3	± 1.4
12 meses	9.2	± 1.5
24 meses	9.0	± 1.6
<i>Tamaño de los miomas</i>		
Pequeños (<2cm)	18	58.1 %
Medianos (2 a 6 cm)	5	15.1 %
Ambos	8	25.8 %
<i>Localización de los miomas</i>		
Submucoso	9	29.0 %
Intramural	13	41.9 %
Subseroso	2	6.5 %
Submucoso e intramural	4	12.9 %
Submucoso y subseroso	1	3.2 %
Intramural y subseroso	1	3.2 %
Submucoso, intramural y subseroso	1	3.2 %
<i>Síntomas</i>		
Hemorragia	9	29 %
Hemorragia y dolor	22	71 %

DE = desviación estándar.

describen el porcentaje de efectividad, ya que se han efectuado en muestras muy pequeñas.<sup>3</sup>

La eficacia registrada en este estudio puede ser menor, porque dos pacientes abandonaron tempranamente el tratamiento. Ambas tenían más de 50 años de edad, con úteros pequeños (<8 cm), miomatosis de pequeños elementos y concentraciones de hemoglobina sérica normales; quizá dejaron de tener sangrado, y por eso no regresaron al estudio. Si se considera un análisis por intención a tratar, la eficacia en este estudio disminuiría a 65%, que consideramos aún adecuada al evitar esta misma proporción de procedimientos quirúrgicos.

En las 8 mujeres en quienes no pudo evitarse la intervención quirúrgica, practicada en la mayoría en los siguientes seis meses de tratamiento, la

principal causa de decisión fue la continuidad o incluso el aumento del sangrado transvaginal. Cuando los síntomas interfieren con la calidad de vida y se padece anemia secundaria al sangrado crónico, hay dos indicaciones fundamentales para decidir la intervención quirúrgica.<sup>11</sup> Este grupo fue más joven que el de las pacientes que respondieron al tratamiento, por lo que fue factible considerar el efecto de proximidad a la menopausia como factor importante en la solución con medroxiprogesterona. Las pacientes sin respuesta al tratamiento tenían úteros más grandes. Estudios posteriores aleatorizados pueden apoyar el efecto de la edad en la respuesta a la medroxiprogesterona.

En este estudio no se detectaron efectos adversos o secundarios; sin embargo, otros estudios con medroxiprogesterona reportan irregularidad menstrual, aumento de peso, cefalea y amenorrea.<sup>7</sup>

La prescripción de medroxiprogesterona como tratamiento de la miomatosis uterina no modifica el tamaño de los miomas, pero es efectiva en el control de la hemorragia uterina anormal y, por lo tanto, debe indicarse a pacientes perimenopáusicas, sólo para el tratamiento de la hemorragia (grado de recomendación 1B).<sup>9</sup>

Es necesario un agente farmacológico que contribuya a la adecuada contracción del mioma y reduzca la pérdida de sangre menstrual. El tratamiento ideal es el mínimamente invasivo, rentable, eficaz, tolerable, con efectos secundarios mínimos y con baja incidencia de recurrencia. Esto reducirá significativamente los procedimientos quirúrgicos abdominales, necesarios para este trastorno ginecológico.<sup>10</sup>

La comprensión de la patogénesis, de las manifestaciones clínicas y de las herramientas de gestión disponibles es decisiva para el éxito del





tratamiento de cualquier mujer con miomas uterinos. Existen diferentes factores que afectan la selección de la mejor modalidad de tratamiento. El tratamiento médico debe ser la primera línea para los miomas sintomáticos, mientras que el tratamiento quirúrgico debe reservarse sólo para las indicaciones apropiadas.<sup>11</sup>

La principal fortaleza de este estudio es su carácter prospectivo con mínima deserción; además de la evaluación del resultado objetivo y de importancia clínica. Sin embargo, los resultados deben considerarse aún iniciales por ciertas limitaciones (no tratarse de un ensayo clínico aleatorizado, ciego y controlado).

## CONCLUSIONES

La prescripción de acetato de medroxiprogesterona a mujeres en transición a la menopausia, con miomatosis uterina de pequeños elementos, controla el sangrado uterino anormal, no disminuye el tamaño uterino ni de los miomas pero puede evitar la histerectomía. Se recomienda la aplicación de medroxiprogesterona debido a los resultados satisfactorios obtenidos, al bajo costo y fácil administración mensual (esquema terapéutico: 150 mg de acetato de medroxiprogesterona por vía intramuscular al mes durante el periodo de transición a la menopausia); además, se sugieren no más de dos años de tratamiento, puesto que fue el tiempo en que se prescribió sin detectar efectos secundarios.

## REFERENCIAS

1. Costa-Benavente L, Silva-Barroso F, Ávila-Flores E. Giant uterine myoma. *Ginecol Obstet Mex* 2005;73:563-565.
2. Theodoridis TD, Tarlatzis BC, Bontis JN, Assimakopoulos E, et al. Role of GnRH agonists prior to endoscopic surgical treatment of fibroids. *Eur Clin Obstet Gynaecol* 2005;1:12-18.
3. Amanti L, Sadeghi-Bazargani H, Abdollahi H, Ehdavand F. Uterine leiomyoma and its association with menstrual pattern and history of depo-medroxyprogesterone acetate injections. *Int J Gen Med* 2011;4:535-538.
4. Parker WH. Etiology, symptomatology, and diagnosis of uterine myomas. *Fertil Steril* 2007;87:725-736.
5. Eden J, O'Neill S. The management of perimenopausal menstrual symptoms. *Obstet Gynaecol Reprod Med* 2012;22:98-101.
6. Sabry M, Al-Hendy A. Innovative oral treatments of uterine leiomyoma. *Obstet Gynecol Int* 2012;943635.
7. Gil JF. Conocimientos, actitudes y aceptación de los efectos secundarios del acetato de medroxiprogesterona en usuarias de un servicio de planificación familiar de Lima, 2005. *Rev Per Epidemiol* 2011;14(3).
8. Ortiz-Ruiz ME, Matute-Labrador A, Martínez-Consuegra N. Miomatosis uterina. *An Med (Mex)* 2009;54:222-233.
9. Guía de Práctica Clínica: Diagnóstico y tratamiento de miomatosis uterina. Consejo de Salubridad General. México 2008. [En línea]. Dirección URL: <<http://www.centec.salud.gob.mx/interior/gpc.html>>. [Consulta 23/03/2014].
10. Munro KI, Critchley HO. Advances in the management of uterine fibroids. *F1000 Med Rep* 2009;1(74):2-4.
11. Duhan N, Sirohiwal D. Uterine myomas revisited. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;152:119-125.
12. Levy G, Hill MJ, Beall S, Zarek SM, Segars JH, Catherino WH. Leiomyoma: genetics, assisted reproduction, pregnancy and therapeutic advances. *J Assist Reprod Genet* 2012;29:703-712.
13. Khan AT, Shehmar M, Gupta JK. Uterine fibroids: current perspectives. *Int J Womens Health* 2014;5:95-114.