





# Acetato de Leuprolide preoperatorio en paciente perimenopáusica portadora de leiomiomas grandes

## Preoperative Leuprolide Acetate in a perimenopausal patient carrying large leiomyomas

Javier Augusto Sánchez Flórez <sup>1</sup>, Carla Lorena Macchia-de Sánchez <sup>2</sup>

1. Hospital Universitario Julio Méndez Barreneche. Santa Marta, Colombia. Correo: javiersanchezf33@gmail.com - <https://orcid.org/0000-0002-7466-7583>
2. Universidad del Magdalena. Santa Marta, Colombia. Correo: cmacchia@unimagdalena.edu.co - <https://orcid.org/0000-0003-2822-2943>

**Tipología:** Reporte de caso clínico

**Para citar este artículo:** Sánchez Flórez JA, Macchia-de Sánchez CL. Acetato de Leuprolide preoperatorio en paciente perimenopáusica portadora de leiomiomas grandes. Duazary. 2022 enero-marzo; 19(1): 64-71. Doi: <https://doi.org/10.21676/2389783X.4490>

Recibido en junio 04 de 2021

Aceptado en febrero 24 de 2022

Publicado en línea en marzo 11 de 2022

### RESUMEN

**Palabras clave:** Los leiomiomas uterinos son habituales durante la edad reproductiva. En pacientes sintomáticas, con leiomioma; múltiples formaciones y de grandes elementos se prefiere el tratamiento quirúrgico. Existen casos mioma; menos frecuentes en los cuales el enorme tamaño uterino amerita considerar un tratamiento médico leuprolide; preoperatorio. El objetivo es reducir las dimensiones y la vascularización de los miomas. En este perimenopausia. sentido, se ha destacado el rol de los moduladores selectivos de los receptores de progesterona, como el ulipristal, y de los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina, como es el acetato de leuprolide. El primero, con alerta de farmacovigilancia en 2018 por daño hepático severo. El segundo, con uso selectivo debido a los efectos secundarios de la hipoestrogenemia. Se presenta el caso de una paciente portadora de miomas de grandes elementos en la cual se efectuó tratamiento prequirúrgico con acetato de leuprolide, con óptima respuesta. A partir del caso presentado, se busca favorecer la reflexión y la integración de conceptos actuales en opciones terapéuticas prequirúrgicas dirigidas a pacientes portadoras de grandes miomas. La criteriosa elección terapéutica se orientará a la mejora en la calidad de vida en un marco de seguridad para la paciente.

### ABSTRACT

**Keywords:** Uterine leiomyomas are common during reproductive years. In symptomatic patients with multiple and large elements, surgical treatment is preferred. There are less frequent cases in which the huge size of the uterus warrants preoperative medical treatment. The goal is to reduce its size and vascularity. Taking this into account, the role of selective progesterone receptor modulators, such as ulipristal, and gonadotropin-releasing hormone agonists, such as leuprolide acetate, has been highlighted. The first one, with a pharmacovigilance alert at 2018 for severe liver injury. The second, with selective use due to the side effects of hypoestrogenemia. We present a case of a patient with large fibroids in whom pre-surgical treatment with leuprolide acetate was carried out, with an optimal response. Based on the case presented, it is intended to promote reflection and the integration of current concepts in pre-surgical therapeutic options aimed at patients with large fibroids. The judicious therapeutic choice will be aimed at improving the quality of life in a framework of safety for the patient.

## INTRODUCCIÓN

Los leiomiomas uterinos representan la mayor proporción de tumores benignos del aparato reproductor femenino durante la edad fértil. Son formaciones de lento crecimiento, compuestas por células musculares lisas y con un componente variable de tejido conectivo. Se encuentran rodeados por una pseudo cápsula originada a partir de la compresión del tejido circundante. En la inmunomarcación son positivos para vimentina, actina, caldesmón, desmina y CD56, expresando con frecuencia receptores para estrógenos y/o progesterona<sup>1</sup>.

Se presentan con mayor frecuencia en afrodescendientes. Otros factores de riesgo descritos en la literatura son la menarca temprana, la nuliparidad, factores heredofamiliares, obesidad, hipertensión arterial y factores dietarios como el consumo excesivo de carnes rojas, café y alcohol. Su clínica es variable, pudiendo ser asintomáticos o generar síntomas por compresión y hemorragia<sup>2</sup>.

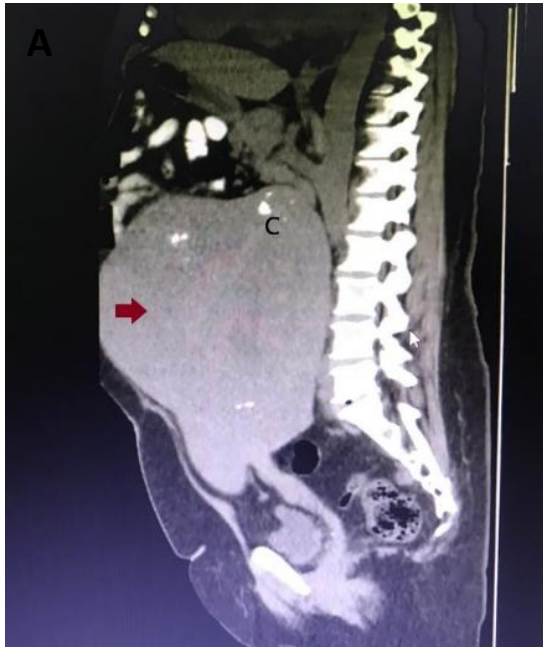
Se han descrito formas infrecuentes como el leiomioma disecante, la leiomiomatosis peritoneal diseminada, la leiomiomatosis intravenosa, la linfangioleiomiomatosis y el leiomioma benigno metastatizante<sup>3</sup>. Debido a su hormonodependencia, tienden a disminuir de tamaño luego de la menopausia.

Aunque los pequeños miomas suelen ser observados, los de gran tamaño y más aún en pacientes con paridad satisfecha, son candidatos a la extirpación quirúrgica, usualmente, histerectomía. Un desafío especial lo plantean las pacientes que portan múltiples miomas de grandes elementos. En estos casos el tratamiento médico prequirúrgico puede menguar la dificultad técnica intraoperatoria, favoreciendo a su vez la hemostasia. En este aspecto se han utilizado diversos fármacos, como el acetato de ulipristal y los análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), los cuales aún son motivo de debate.

## REPORTE DE CASO CLÍNICO

Se reporta el caso de una paciente de 54 años, de origen étnico afrocolombiano, ocupación: ama de casa, quien acude a valoración ginecológica por consulta externa en el Hospital Universitario Julio Méndez Barreneche (Santa Marta. Colombia), por presentar crecimiento abdominal acentuado en los últimos meses asociado a dolor pélvico y hemorragia uterina anormal. Refiere además astenia y adinamia, encontrándose en tratamiento con hierro oral por anemia crónica. Como antecedentes de importancia la paciente es nulípara, y manifiesta haber sido diagnosticada diez meses atrás con hipertensión arterial esencial, recibiendo losartán, amlodipina y metoprolol. No refiere otros antecedentes patológicos personales o familiares. Aporta una citología cervicovaginal reciente negativa para malignidad. En el examen físico se constata talla de 1.60 m, peso: 78 Kg para un índice de masa corporal (IMC) de 30.5 correspondiente a obesidad clase I (clasificación de la Organización Mundial de la Salud<sup>4</sup>). Presenta abdomen distendido, globuloso, con ausencia de estrías o circulación colateral. A la palpación se delimita una masa firme, de consistencia duro-elástica, que se extiende desde la región pelviana y logra alcanzar el apéndice xifoides. No se percibe onda ascítica. A la percusión existe matidez.

La paciente adjunta una ecografía de abdomen total que informa la presencia de una extensa masa heterogénea con calcificaciones, de 173 mm x 153 mm, sin otros hallazgos patológicos. Como el estudio aportado no es reciente, y dado que el tamaño abdominal determinado clínicamente es mucho mayor al indicado, se solicita una Tomografía Axial Computada (TAC) de abdomen total que informa: imagen tumoral intrabdominal extensa, con degeneración calcificada y zonas de probable necrosis, de etiología a determinar (Figura 1).



**Figura 1.** Imagen de Tomografía Axial Computada. Vista sagital.

\*La flecha señala el útero, el cual se observa aumentado de tamaño.

Referencia C: zonas de calcificación.

Por la complejidad descrita en las imágenes se solicitan marcadores tumorales, los cuales se informan dentro de límites normales: Antígeno del cáncer 125 (CA-125): 29.63 U/ml, Antígeno Carcinoembrionario (ACE): 2.34 ng/ml y Alfafetoproteína (AFP): 4.84ng/ml. Asimismo, se realiza ecografía hepática, que revela esteatosis leve y coleditiasis. Con impresión diagnóstica de miomas grandes, se decide preparar para una laparotomía exploradora. A fin de favorecer la reducción prequirúrgica del tamaño tumoral se inician análogos GnRH: acetato de leuprolide, ampolla de 3.75 mg de aplicación intramuscular mensual. Completados tres meses de tratamiento la paciente es revalorada, constatándose una reducción del tamaño global uterino, clínicamente estimada en un 30-40% aproximadamente. La paciente no manifiesta sofocos u otros síntomas atribuibles a un estado de hipoprogesteronemia. Se decide entonces programar el procedimiento quirúrgico.

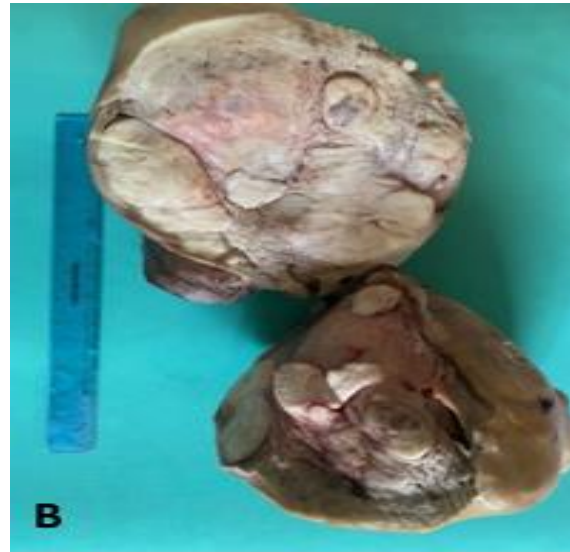
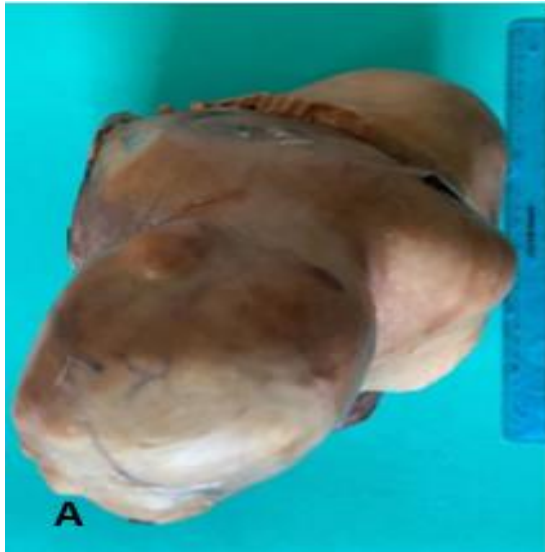
Durante la intervención se realiza una incisión mediana infraumbilical, que se prolonga cranealmente unos dos traveses de dedo, circundando la cicatriz umbilical, lo que otorga el campo adecuado para permitir la exteriorización uterina. El órgano se observa globuloso y de superficie irregular, con adherencias firmes entre el anexo izquierdo y el epiplón. Se procede a efectuar histerectomía subtotal y salpingo-ooforectomía derecha según técnica (Figura 2). La paciente evoluciona favorablemente en el posoperatorio y es dada de alta.



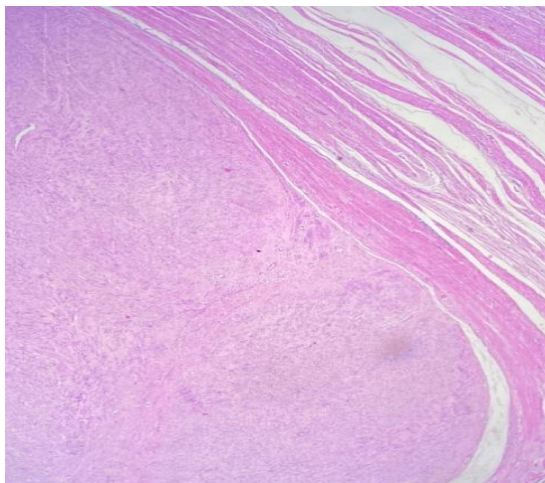
**Figura 2.** A y B. Acto quirúrgico: Extracción de la pieza de histerectomía.

El examen anatomopatológico ulterior informa: útero de 30 x 22 x 18 cm, peso de 6,8 Kg, no se identifica cuello uterino. Al corte, múltiples nódulos intramurales, subserosos y submucosos. El mayor mide 12 cm de diámetro y se encuentra parcialmente calcificado. Anexo derecho: trompa de 10 x 1 cm, ovario de 4 x 2,5

cm, hemorrágico en uno de sus extremos. El estudio microscópico diagnóstica: leiomiomas intramurales, subserosos y submucosos, atrofia quística endometrial, quiste simple del ovario, congestión vascular en trompa derecha (Figuras 3-4).



**Figura 3.** A) Vista superior de la pieza de histerectomía. A su lado objeto de 30 cm de longitud. B) Sección sagital de la pieza. Se identifican múltiples formaciones redondeadas de gran tamaño y de aspecto muscular, correspondientes a miomas. Imagen: Cortesía Dr. José Abraham Jaramillo Osorio, Laboratorio CITOPAT



**Figura 4.** Imagen de microscopía correspondiente a uno de los miomas. Tinción con Hematoxilina Eosina. 40x. Imagen: Cortesía Dr. José Abraham Jaramillo Osorio, Laboratorio CITOPAT

Este manuscrito fue elaborado de acuerdo con los principios y normas éticas de la Declaración de Helsinki de 1975 y sus revisiones posteriores, y de la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia. Previo a iniciar el proceso de escritura se procedió a la firma de un consentimiento informado por parte de la paciente, socializándose la política de tratamientos de datos personales con el fin de garantizar la confidencialidad de la información. Asimismo, en dicho consentimiento la paciente otorgó su autorización para la publicación de las imágenes. Se obtuvo el aval para la publicación del caso por parte del Comité de Ética de la Institución.

#### Declaración sobre aspectos éticos

## DISCUSIÓN

Los leiomiomas son los tumores benignos más frecuentes del aparato reproductor femenino durante la edad reproductiva. Su incidencia aumenta con la edad hasta alcanzar la menopausia. Luego de ocurrida ésta, y con el declinar de la producción hormonal, tienden a disminuir su tamaño. Si bien las pequeñas formaciones, más habituales, pueden ser totalmente asintomáticas, en pacientes portadoras de múltiples miomas de grandes elementos suelen existir manifestaciones clínicas. Éstas generalmente son: hemorragia uterina anormal, acompañada usualmente de anemia, dolor pelviano crónico, sintomatología por compresión (tenesmo vesical y/o rectal), dispareunia, e incluso dificultades para la consecución de un embarazo<sup>5</sup>.

En el algoritmo terapéutico deben considerarse múltiples variables, como las características de los miomas: su número, ubicación y tamaño, manifestaciones clínicas, edad, deseo de descendencia, presencia de comorbilidades y sospecha de malignidad, entre otras. Es así como existen alternativas de tratamiento médico o quirúrgico, de corto o largo plazo. Algunas opciones son de utilidad en el manejo de la hemorragia y otras son además efectivas en la disminución del tamaño tumoral<sup>6</sup>. Se han empleado diversos tratamientos como: anticonceptivos orales, dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel, parches, anillos vaginales, agonistas y antagonistas GnRH, moduladores selectivos de receptores de progestágeno (SPRMs), ácido tranexámico (antifibrinolítico), embolización de la arteria uterina y ablación por ultrasonido focalizado, guiado por resonancia magnética (MRgFUS). Las opciones quirúrgicas contemplan abordajes por vía abdominal: laparotomía o laparoscopia (con o sin asistencia robótica) o por vía vaginal: resección por histeroscopia, ablación endometrial, histerectomía vaginal<sup>5</sup>. A diferencia de la histerectomía, la miomectomía permite la conservación uterina en pacientes con deseos de descendencia<sup>7</sup>.

En ocasiones mucho menos frecuentes, el volumen uterino alcanzado es de tal magnitud que requiere iniciar un tratamiento médico preoperatorio con el objetivo de lograr una disminución ostensible del tamaño tumoral, favoreciendo la técnica quirúrgica y a su vez, la hemostasia. Los tratamientos médicos pueden beneficiar incluso a pacientes portadoras de miomas submucosos tipo 0 o 1 de la clasificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), y que no son candidatas a una histerectomía, previo a realizar resección por histeroscopia<sup>8</sup>.

El fundamento de la respuesta al tratamiento médico prequirúrgico reside en la hormonodependencia que estas formaciones poseen. Diversos estudios han reportado sobreexpresión de los receptores de estrógeno tipo  $\alpha$  (ER  $\alpha$ ) en las células de los miomas, proponiéndose un rol en su patogenia. Los polimorfismos en el gen que codifica para estos receptores podrían vincularse con la mayor incidencia en afrodescendientes<sup>9</sup>. También se ha demostrado un incremento en los receptores para progesterona A y B (PR-A y PR-B) dentro de los miomas, por lo que se postula un mecanismo sinérgico de acción hormonal favorecido por ambos esteroides<sup>10</sup>.

En este sentido, una de las drogas más atractivas en los últimos años ha sido el acetato de ulipristal. Éste funciona como un modulador selectivo de los receptores de progesterona (SPRMs). Desde 2012 fue utilizado como anticonceptivo de emergencia, luego su uso se extendió para el tratamiento de los miomas uterinos, siendo empleado a dosis de 5 mg al día por un período máximo de tres meses. Sin embargo, reportes de farmacovigilancia relacionados con daño hepático fulminante, llevaron en 2018 a la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) a suspender su comercialización hasta tener más datos sobre su seguridad. Actualmente la EMA contraindica la utilización de ulipristal para el control de los síntomas ocasionados por los miomas, restringiendo su uso sólo en pacientes



premenopáusicas en las que no sea posible efectuar embolización o histerectomía<sup>11</sup>.

Como alternativa al empleo del ulipristal, es posible utilizar acetato de leuprolide. Si bien los efectos de esta droga se conocen hace varios años, su empleo habitualmente se reserva para casos especiales, y por periodos breves, teniendo en consideración los efectos colaterales que trae aparejada la hipoestrogenemia. Este fármaco es un agonista sintético de la hormona liberadora de gonadotropina endógena (GnRH o LHRH). La unión del análogo a los receptores se sigue de un incremento inicial de la secreción de gonadotropinas, denominado efecto “flare”. Sin embargo, el tratamiento continuo ocasiona una desensibilización del receptor con la consecuente disminución de la liberación de gonadotropinas hipofisarias, lo que suprime finalmente la esteroidogénesis<sup>1,12</sup>. El hipogonadismo químico resultante, que es reversible con la suspensión del tratamiento, ocasiona una disminución de hasta el 50% del tamaño del tumor luego de tres meses de terapia.

Asimismo, los agonistas GnRH han demostrado también disminuir la expresión del factor de crecimiento endotelial (EGF), el factor de crecimiento fibroblástico (FGF) y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) dentro de los miomas<sup>13</sup>. Como mencionamos previamente, su administración en pacientes con miomas debe realizarse con precaución, debido al impacto ocasionado por la hipoestrogenemia. Se recomienda que los tratamientos con leuprolide no se prolonguen más allá de los seis meses, previniendo así efectos indeseables, como síntomas vasomotores, alteraciones en el lipidograma y la desmineralización ósea. Su administración podría mantenerse hasta por doce meses en caso de utilizarse de manera conjunta con estrógenos o progestinas a dosis bajas (terapia “add-back”)<sup>14</sup>. Es importante mencionar que la suspensión prolongada de la medicación produce un fenómeno de rebote, con el

consecuente incremento del tamaño de los miomas.

Una revisión sistemática publicada en 2017 por la colaboración Cochrane que incluyó 38 ensayos clínicos controlados aleatorizados (RCT) comparó entre otros, los desenlaces en pacientes tratadas con agonistas GnRH versus placebo. En este estudio el tratamiento con el análogo se asoció con disminución del tamaño uterino y de los miomas, incremento de la hemoglobina preoperatoria, menor sangrado, menor necesidad de transfusiones, y menor presentación de complicaciones postquirúrgicas. Sin embargo, también se asoció con mayor frecuencia de síntomas vasomotores (evidencia global de baja y moderada calidad)<sup>15</sup>.

A la luz de la evidencia actualmente disponible, la utilización de acetato de leuprolide como tratamiento médico preoperatorio en pacientes portadoras de miomas de grandes elementos, sigue siendo una opción racional, siempre y cuando su utilización se efectúe por un intervalo de tiempo inferior a los seis meses. Finalmente, el caso presentado corresponde a una paciente premenopáusica, con ciertos factores de riesgo para el desarrollo de esta patología: edad, nuliparidad, hipertensión, obesidad, afrodescendencia, quien exhibe un tamaño uterino excesivamente grande, a expensas de múltiples miomas de gran tamaño. En su caso, la respuesta favorable al tratamiento médico con leuprolide benefició la técnica quirúrgica, y se asoció con una adecuada recuperación de la paciente.

## CONCLUSIÓN

Debido al impacto de los informes de farmacovigilancia sobre la utilización de ulipristal para el tratamiento médico preoperatorio de los miomas uterinos, los análogos GnRH se continúan planteando como una alternativa eficaz y segura, cuando son utilizados en situaciones seleccionadas y por períodos inferiores a los seis meses de

tratamiento. En el caso presentado, el tratamiento quirúrgico utilizando acetato de leuprolide fue de utilidad al lograr una disminución ostensible en el tamaño uterino global, posibilitando la realización de una laparotomía más discreta, menor sangrado intraoperatorio y recuperación precoz de la paciente.

### **DECLARACIÓN SOBRE CONFLICTOS DE INTERESES**

Los autores no declaran conflicto de intereses.

### **CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES**

Primer autor: trabajo de campo y redacción del manuscrito.

Segundo autor: redacción del manuscrito y asesor de documentación.

### **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Borahay MA, Asoglu MR, Mas A, Adam S, Kilic GS, Al-Hendy A. Estrogen Receptors and Signaling in Fibroids: Role in Pathobiology and Therapeutic Implications. *Reprod Sci.* 2017;24(9):1235-1244. Doi: <https://dx.doi.org/10.1177/1933719116678686>
2. Donnez J, Dolmans MM. Uterine fibroid management: From the present to the future. *Hum Reprod Update.* 2016;22(6):665-686. Doi: <https://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmw023>
3. Yu X, Fu J, Cao T, Huang L, Qie M, Ouyang Y. Clinicopathologic features and clinical outcomes of intravenous leiomyomatosis of the uterus: A case series. *Medicine.* 2021;100(1): e24228. Doi: <https://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000024228>
4. Schetz M, De Jong A, Deane AM, Druml W, Hemelaar P, Pelosi P, et al. Obesity in the critically ill: a narrative review. *Intensive Care Med.* 2019;45(6):757-769. Doi: <https://dx.doi.org/10.1007/s00134-019-05594-1>
5. Laughlin SK, Stewart EA. Uterine leiomyomas: Individualizing the approach to a heterogeneous condition. *Obstet and Gynec.* 2011; 117(2): 396–403. <https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0b013e31820780e3>
6. Vilos GA, Allaire C, Laberge PY, Leyland N, Vilos AG, Murji A, et al. The Management of Uterine Leiomyomas. *J Obstet Gynaecol Canada.* 2015;37(2):157–78. Doi: [https://dx.doi.org/10.1016/S1701-2163\(15\)30338-8](https://dx.doi.org/10.1016/S1701-2163(15)30338-8)
7. Laughlin-Tommaso SK, Lu D, Thomas L, Diamond MP, Wallace K, Wegienka G, et al. Short-term quality of life after myomectomy for uterine fibroids from the COMPARE-UF Fibroid Registry. *Am J Obstet Gynecol.* 2020; 222:345.e1–22. Doi: <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2019.09.052>
8. Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS; FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. *Int J Gynecol Obstet.* 2011;113(1):3–13. Doi: <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2010.11.011>
9. Al-Hendy A, Salama SA. Ethnic distribution of estrogen receptor- $\alpha$  polymorphism is associated with a higher prevalence of uterine leiomyomas in black Americans. *Fertil Steril.* 2006;86(3):686-693. Doi: <https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.01.052>

10. Malik M, Britten J, Cox J, Patel A, Catherino WH. Gonadotropin-releasing hormone analogues inhibit leiomyoma extracellular matrix despite presence of gonadal hormones. *Fertil Steril*. 2016;105(1):214-224. Doi: <https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.09.006> Database Syst Rev. 2017;2017(11):CD000547. Doi: <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD000547.pub2>
11. European Medicines Agencies. Ulipristal acetate for uterine fibroids: EMA recommends restricting use. Published 2021. Accessed May 7, 2021. Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/ulipristal-acetate-5mg-medicinal-products-article-31-referral-ulipristal-acetate-uterine-fibroids\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/ulipristal-acetate-5mg-medicinal-products-article-31-referral-ulipristal-acetate-uterine-fibroids_en.pdf)
12. Chang WC, Chu LH, Huang PS, Huang SC, Sheu BC. Comparison of Laparoscopic Myomectomy in Large Myomas With and Without Leuprolide Acetate. *J Minim Invasive Gynecol*. 2015;22(6):992-996. Doi: <https://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2015.04.026>
13. Di Lieto A, De Falco M, Pollio F, Mansueto G, Salvatore G, Somma P, et al. Clinical response, vascular change, and angiogenesis in gonadotropin-releasing hormone analogue-treated women with uterine myomas. *J Soc Gynecol Investig*. 2005;12(2):123-128. Doi: <https://dx.doi.org/10.1016/j.jsjg.2004.10.008>
14. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Management of Symptomatic Uterine Leiomyomas. Practice Bulletin Summary, Number 228. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2021;137(6):1131–3. Doi: <https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000004403>
15. Lethaby A, Puscasiu L, Vollenhoven B. Preoperative medical therapy before surgery for uterine fibroids. *Cochrane*