

Traballo de
fin de grao

Eficacia de novos fármacos orais na diminución de volume de miomas uterinos e útero: unha revisión sistemática

Eficacia de novos fármacos orales en la diminución de volumen de miomas uterinos y útero: una revisión sistemática

Efficacy of new oral treatment in size reduction of Uterine Fibroids and Uterus: A Systematic Review

Autor/a: Sabela Rodríguez

Folgar

Titor/a: María Efigenia Arias

Baltar

Cotitor/a: Marta Veiga González

Departamento: Ciencias

Forenses, Anatomía Patolóxica,

Ginecología y Obstetricia y

Pediatría

Xuño 2025

Resumo

Introducción e obxectivos: a evidencia sobre a eficacia dos antagonistas de GnRH sobre o volume dos miomas é limitada. A redución do mesmo podería mellorar os síntomas compresivos, reproductivos e resultados cirúrxicos. O obxectivo desta revisión é determinar a relación entre a administración deste tratamento e a redución do tamaño do mioma ou útero da doente.

Material e métodos: realizouse unha búsqueda sistemática da literatura científica dispoñible para identificar as publicacións que analicen a eficacia dos antagonistas GnRH (elagolix, relugolix, linzagolix) na diminución do tamaño dos miomas uterinos. Utilizáronse as bases de datos PubMed e Cochrane Library, sendo a data da última pesquisa 21/03/2025.

Resultados: identificáronse 116 artigos, 7 foron incluídos nesta revisión.

Conclusiones: nos estudos analizados, observouse unha diminución do volume uterino no grupo de mulleres tratadas con antagonistas dos receptores GnRH. Esta redución foi maior no grupo sen terapia hormonal complementaria. Os resultados de volume do mioma foron máis variables. O uso de antagonistas GnRH con terapia hormonal complementaria ou *add-back* produce unha mellor tolerabilidade ó tratamento, pero unha diminución do volume uterino ou do mioma menos pronunciada, ou incluso unha estabilización ou aumento do volume do mioma a longo prazo. Esta evidencia baséase en estudos cun tamaño de mostra reducido, que miden o volume uterino ou do mioma como obxectivo secundario e con heteroxeneidade metodolóxica, ademais dun período de seguemento curto. Hai unha necesidade clínica dun maior número de ensaios creados especificamente para avaliar a relación entre os síntomas compresivos ou o volume uterino/volume do mioma e os antagonistas GnRH, no seguemento prolongado e como unha alternativa á cirurxía ou previa a esta.

Palabras clave: “antagonistas do receptor GnRH”, “leiomioma uterino” e “redución de volume”.

Resumen

Introducción y objetivos: la evidencia sobre la eficacia de los antagonistas de GnRH sobre el volumen de los miomas es limitada. La reducción del mismo podría mejorar los síntomas compresivos, reproductivos y resultados quirúrgicos. El objetivo de esta revisión es determinar la relación entre la administración de este tratamiento y la reducción del tamaño del mioma o útero de la paciente.

Material y métodos: se realizó una búsqueda sistemática de la literatura científica disponible para identificar las publicaciones que analicen la eficacia de los antagonistas GnRH (elagolix, relugolix, linzagolix) en la disminución de tamaño de los miomas uterinos. Se utilizaron las bases de datos PubMed y Cochrane Library, siendo la fecha de la última búsqueda 21/03/2025.

Resultados: se identificaron 116 artículos, 7 fueron incluidos en esta revisión.

Conclusiones: en los estudios analizados, se observó una disminución del volumen uterino en el grupo de mujeres tratadas con antagonistas de los receptores GnRH. Esta reducción fue mayor en el grupo sin terapia hormonal complementaria. Los resultados de volumen del mioma fueron más variables. El uso de antagonistas GnRH con terapia hormonal complementaria o *add-back* produce una mejor tolerabilidad al tratamiento, pero una disminución del volumen uterino o del mioma menos pronunciada, o incluso una estabilización o aumento del volumen del mioma a largo plazo. Esta evidencia se basa en estudios de tamaño muestral reducido, que miden el volumen uterino o del mioma como objetivo secundario y con heterogeneidad metodológica, además de un período de seguimiento corto. Hay una necesidad clínica de un mayor número de ensayos creados específicamente para evaluar la relación entre los síntomas compresivos o el volumen uterino/volumen del mioma y los antagonistas GnRH, en el seguimiento prolongado y como una alternativa a la cirugía o previa a esta.

Palabras clave: “antagonistas del receptor GnRH”, “leiomioma uterino” y “reducción de volumen”

Abstract

Introduction and objectives: Evidence regarding the efficacy of GnRH receptor antagonists on fibroid volume is limited. A reduction in fibroid size could improve compressive and reproductive symptoms, as well as surgical outcomes. The aim of this review is to determine the relationship between the administration of this treatment and the reduction in the size of uterine fibroids or the uterus itself.

Material and methods: A systematic review of the available scientific literature was conducted to identify studies analyzing the efficacy of GnRH receptor antagonists (Elagolix, Relugolix, Linzagolix) in reducing the size of uterine fibroids. Searches were performed in the PubMed and Cochrane Library databases, with the last search conducted on March 21, 2025.

Results: A total of 116 articles were identified, of which 7 were included in this review.

Conclusions: In the analyzed studies, a reduction in uterine volume was observed in women treated with GnRH receptor antagonists. This reduction was greater in the groups that did not receive hormonal add-back therapy. The results regarding fibroid volume were more variable. The use of GnRH antagonists combined with hormonal add-back improves treatment tolerability, but is associated with a less pronounced reduction in uterine or fibroid volume, or even stabilization or an increase in fibroid volume in the long term. This evidence is based on studies with small sample sizes, that evaluated fibroid or uterine volume as secondary endpoints, and that present methodological heterogeneity and short follow-up periods. There is a clinical need for more trials specifically designed to assess the relationship between compressive symptoms or uterine/fibroid volume and GnRH antagonists, over the long term, either as an alternative to surgery or as a pre-surgical strategy.

Keywords: “GnRH receptor antagonists”, “uterine leiomyoma”, and “volume reduction”

ÍNDICE

1.	GLOSARIO DE ABREVIATURAS	6
2.	INTRODUCCIÓN	7
2.1	Epidemiología.....	7
2.2	Patogénesis	7
2.2.1	Factores hormonales.....	7
2.2.2	Factores genéticos	8
2.2.3	Otros factores	8
2.3	Clasificación	9
2.4	Manifestaciones clínicas	9
2.5	Diagnóstico	10
2.6	Tratamiento: visión general.....	10
2.7	Fármacos antagonistas del receptor GnRh	11
3.	JUSTIFICACIÓN.....	13
4.	OBJETIVOS	14
5.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	15
5.1	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	15
5.2	SELECCIÓN DE ESTUDIOS.....	15
5.3	DIAGRAMA DE PRISMA DE SELECCIÓN DE ARTÍCULO.....	17
6.	RESULTADOS	18
7.	DISCUSIÓN (LIMITACIONES).....	25
8.	CONCLUSIONES	28
9.	BIBLIOGRAFÍA	29

1. GLOSARIO DE ABREVIATURAS

BMD	Densidad mineral ósea (<i>Bone mineral density</i>)
DE	Desviación estándar
DIU	Dispositivo intrauterino
E2	Estradiol
ER	Receptor de estrógenos alfa (<i>Estrogen Receptor Alpha</i>)
FIGO	Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (<i>International Federation of Gynecology and Obstetrics</i>)
FSH	Hormona foliculoestimulante
GnRH	Hormona liberadora de gonadotropinas (<i>Gonadotropin-Releasing Hormone</i>)
H-E	Tinción de hematoxilina-eosina
HIFU	Ultrasonido focalizado de alta intensidad (<i>High-Intensity Focused Ultrasound</i>)
IC	Intervalo de confianza
L1	LIBERTY 1
L2	LIBERTY 2
LH	Hormona luteinizante
mL	Mililitros
mg	Miligramos
MED12	Subunidad 12 del complejo mediador de la transcripción de la ARN polimerasa II
PR	Receptor de progesterona (<i>Progesterone Receptor</i>)
RMN	Resonancia magnética nuclear
SEGO	Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia
SPRM	Modulador selectivo del receptor de progesterona (<i>Selective Progesterone Receptor Modulator</i>)
TAC	tomografía axial computarizada
UAE	Embolización de arterias uterinas (<i>Uterine Artery Embolization</i>)
UF-1	Elaris Uterine Fibroids 1
UF-2	Elaris Uterine Fibroids 2
uLM	Leiomiomas uterinos (<i>uterine leiomyomas</i>)
UPA	Ulipristal de acetato

2. INTRODUCCIÓN

Los miomas uterinos, denominados también fibromas o leiomiomas uterinos (uLM), constituyen la patología uterina benigna más frecuente,¹ además de la neoplasia pélvica más frecuente en mujeres. Son neoplasias sólidas (únicas o múltiples, de tamaño variable) de tejido muscular².

2.1 EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia varía según los estudios y países (4.5%-68.6%), dependiendo del método diagnóstico y población estudiada³. Estudios recientes llevados a cabo en Estados Unidos revelan que más de un 80% de mujeres afrodescendientes y 70% de mujeres caucásicas de edad próxima a 50 años tienen miomas uterinos⁴. Aún así, históricamente la prevalencia ha sido infraestimada, centrándose solo en aquellas pacientes que son sintomáticas y reportan dichos síntomas. Entre los factores de riesgo que contribuyen a su aparición y progresión encontramos la edad (aumento de incidencia en mayores de 40 años), la raza negra, factores hereditarios (el riesgo aumenta si existen antecedentes familiares de primer grado antes de los 45 años) y factores metabólicos (obesidad, hipertensión y diabetes mellitus).

2.2 PATOGÉNESIS

Los miomas uterinos son neoplasias monoclonales benignas que se desarrollan a partir de células musculares lisas y fibroblastos en el útero. Están muy bien delimitadas, pues producen una matriz extracelular rica en colágeno, proteoglicanos y fibronectina y están rodeados de una pseudocápsula de tejido conectivo y fibras musculares⁵. Su desarrollo y crecimiento está mediado por complejas interacciones, siendo los aspectos más importantes los expuestos a continuación.

2.2.1 Factores hormonales

La evidencia clínica respalda un papel predominante de las hormonas en la progresión de los uLM, aunque los mecanismos no están del todo claros⁶. Una menarquia temprana (mayor tiempo de exposición a estradiol y progesterona) aumenta el riesgo de desarrollar miomas. Esto se invierte en la menopausia, pues los niveles hormonales bajan y los miomas tienden a decrecer. Por otro lado, la paridad reduce el riesgo de miomas, mientras que la nuliparidad lo aumenta. Aunque esto pueda parecer una paradoja, pues en el embarazo hay altos niveles de estrógenos y progesterona, es debido a la diferenciación del miometrio en el embarazo, remodelación e isquemia durante el parto⁷. La progesterona (PR) es esencial para el crecimiento de los miomas. Unos niveles altos de receptores de PR en el miometrio se asocian a un riesgo elevado de desarrollar uLM⁸. Varios mecanismos han sido propuestos para explicar el papel tan importante de la PR: inducción de genes proliferativos como la familia BCL-2 (antiapoptóticos), activación de la vía AKT (promueve supervivencia celular) y activación de las vías MEK1/2 y Rho/ROCK.⁹ Los estrógenos, a través del receptor estrogénico alfa (ER α), induce la expresión del receptor de progesterona. El estradiol (E2), mediante este mismo ER α puede estimular factores de crecimiento como PDGF a través de la vía MAPK-PKC y activar la vía Wnt/ β -catenina¹⁰. Desde el punto de vista terapéutico, la modulación de receptores hormonales representa una estrategia clave en el tratamiento de los uLM. Se han desarrollado moduladores selectivos del receptor de progesterona (SPRM), como

ulipristal de acetato (UPA) y mifepristona. Adicionalmente, los inhibidores de la aromatasa han sido propuestos por su reducción en la síntesis de estrógenos. (Ilustración 1)¹⁰.

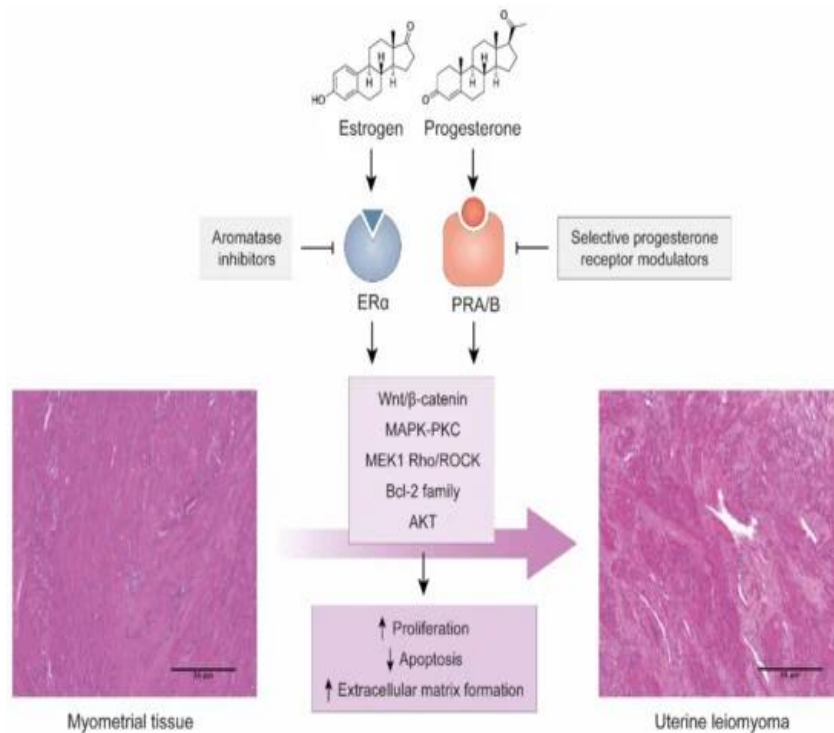


Ilustración 1. Acción hormonal en el miometrio como causa de uLM. Imagen de tejido teñido con H-E, obtenida del estudio Machado-López et al 2021, bajo licencia Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0).

2.2.2 Factores genéticos

La evidencia sugiere que habría al menos cuatro subtipos moleculares de uLM según las mutaciones presentes: los más frecuentes son los leiomiomas con mutaciones en MED12 (subunidad 12 del complejo mediador de la transcripción de la ARN polimerasa II), leiomiomas con inactivación de FH, sobreexpresión de HMGA2 y delección de COL4A6-COL4A5¹¹. Aunque se ha demostrado que la mayoría de los leiomiomas surgen de manera independiente, estos estudios también muestran que distintos nódulos dentro de un mismo útero pueden presentar cambios genéticos idénticos, lo que sugiere un origen clonal común¹¹.

2.2.3 Otros factores

Aunque sabemos que cada leiomioma surge a partir de una única célula, se desconoce qué tipo celular dentro del uLM es responsable del crecimiento tumoral. Varios estudios sugieren que las células madre (*stem cells*) son necesarias en la patogénesis¹². Las anomalías en la vascularización (mayor número y ectasia de arteriolas y vénulas) y factores angiogénicos contribuyen a la formación de fibromas¹³, así como la alteración de factores fibróticos (mayor expresión de ARNm y proteínas de TGF-beta y receptor TGF-beta)¹⁴.

2.3 CLASIFICACIÓN

Según su localización en el miometrio, se diferencian tres tipos: miomas subserosos (por debajo de la serosa uterina), miomas submucosos (son los menos frecuentes, pero los más sintomáticos), y miomas intramurales (son los más frecuentes, localizados en el espesor miometrial) ¹.

Las clasificaciones más utilizadas en la práctica clínica son la clasificación Wamsteker (1990) de los miomas submucosos, y la clasificación FIGO de 2011 (tabla 1) ^{1,15}.

Tabla 1. Sistema de clasificación de los miomas-FIGO 2011

Denominación	Tipo	Descripción
Submucoso	0	Pediculado dentro de la cavidad uterina
	1	<50% intramural
	2	≥ 50% intramural
Otro	3	100% intramural, contacta con el endometrio
	4	Intramural
	5	Subseroso ≥ 50% intramural
	6	Subseroso <50% intramural
	7	Subseroso pediculado
	8	Otro (cervical, parasitario)
Híbridos (afectan a endometrio y serosa)	Se utiliza para su caracterización dos números separados por un guión: el primero se refiere a su relación con el endometrio, el segundo, con la serosa	

2.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Más del 70% de los miomas son asintomáticos y se descubren incidentalmente en pruebas radiológicas ¹⁶. Entre los miomas que sí dan síntomas, el más frecuente es el sangrado uterino anormal o menstruaciones abundantes, que pueden generar anemia ¹.

Otra posibilidad es que debido a la presión pélvica el mioma produzca síntomas compresivos: los más frecuentes son vesicales (nicturia, polaquiuria, dificultad de vaciamiento vesical, etc.), aunque también pueden producir trastornos digestivos (estreñimiento, tenesmo rectal), y mucho menos frecuentemente, síntomas hematológicos (trombosis venosa profunda) o neurológicos (ciática por compresión del nervio ciático) ¹. El papel de los miomas en problemas de fertilidad es controvertido y no existe consenso entre distintos profesionales, y aunque hay diversos estudios como Somigliana *et al.* ⁽¹⁷⁾ que en 2007 demostraron esta asociación, todavía faltan grandes estudios aleatorizados que la demuestren mejor. Diferentes mecanismos que apoyan esta disminución de fertilidad son: la distorsión de la cavidad uterina, interferencias con el flujo sanguíneo al

endometrio, aumento de contractilidad uterina, cambios hormonales en receptores genéticos y un aumento del grosor de la pseudocápsula del fibroma ¹⁸.

Con mucha menor frecuencia se describen otras presentaciones clínicas como alteraciones analíticas (policitemia, hipercalcemia, hiperprolactinemia), metástasis (principalmente al pulmón), leiomatosis intravenosa, leiomatosis hereditaria con carcinoma de células renales, y síndrome de Meigs (ascitis y derrame pleural)¹.

2.5 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de sospecha se produce frecuentemente en mujeres premenopáusicas que debutan con síntomas, como abundante sangrado menstrual. En la exploración pélvica a veces puede palparse una masa o aumento del tamaño uterino ¹⁹.

De entre las pruebas complementarias, la ecografía transvaginal es de elección (con una sensibilidad del 99% y especificidad del 91%) ²⁰. La necesidad de más pruebas complementarias depende de los hallazgos clínicos y la situación de la paciente ¹⁹.

La RMN es la prueba más precisa para definir localización, número y tamaño, pero su uso rutinario no está justificado debido a su alto coste. La histeroscopia también es una opción que además de ser diagnóstica, puede ser terapéutica. Por último, el TAC no se suele utilizar debido a su limitada valoración del tejido endometrial y miometrial ¹.

2.6 TRATAMIENTO: VISIÓN GENERAL

Los miomas asintomáticos no precisan tratamiento (actitud expectante). El manejo de las pacientes sintomáticas debe ser individualizado, ya que los estudios comparativos entre distintos tratamientos son limitados, por lo tanto las preferencias del paciente definen la estrategia a seguir ¹. En el caso de presentar sangrado como síntoma principal, en una paciente sin deseo genésico, la primera línea de tratamiento es la resección histeroscópica del mioma o tratamiento médico que no reduce el tamaño pero mejora el sangrado: anticonceptivos con estrógeno y progestágeno, DIU con liberación de progestágeno, ácido tranexámico (antifibrinolítico que reduce el sangrado en hasta el 40%) ¹, o progestágenos orales en dosis altas (han demostrado no ser tan eficaces como el DIU) ²¹.

La segunda línea la conforman los agonistas y antagonistas de GnRH, y la UAE (embolización de arteria uterina). En caso de presentar síntomas compresivos, se empezaría directamente por esta línea, ya que sí disminuye el tamaño del mioma.

Los agonistas de GnRH han demostrado reducir el sangrado, el volumen del mioma, aumentar la hemoglobina y mejorar los resultados cuando se administran previamente a la histerectomía o miomectomía ²². Sin embargo, se asocian a efectos secundarios hipoestrogénicos, por lo cual han quedado relegados a mujeres premenopáusicas o previo a la cirugía. Existen terapias *add-back* que combinan un análogo con otro fármaco (terapia hormonal complementaria) para reducir estos efectos.¹ Los moduladores selectivos de los receptores de progesterona son el UPA y la mifepristona. Ambos reducen el tamaño del mioma, pero han dejado de ser utilizados en muchos países debido a estudios que reportan anomalías histológicas endometriales al terminar el tratamiento, en el caso de la mifepristona ²³, y daño hepático severo en el caso de UPA ²⁴. En tercera línea encontramos terapias menos invasivas como cirugía con ultrasonido focalizado (HIFU), que puede ser realizada bajo sedación y produce una mejoría sintomática, ²⁵ y ablación endometrial, con un papel secundario y uso limitado en el abordaje de miomas. ²⁶

Otras posibles terapias en pacientes con síntomas persistentes son las cirugías convencionales, histerectomía o miomectomía, que a pesar de haber sido el tratamiento de elección durante más de un siglo, actualmente han sido relegados frente a alternativas menos invasivas. La histerectomía elimina tanto el riesgo de formación de nuevos fibromas como todos los tipos de sangrado uterino anormal, y mejora la calidad de vida, incluso en comparación con opciones que preservan el útero ²⁷.

En pacientes que desean quedar embarazadas se suele optar por miomectomía histeroscópica, puesto que la mayoría de terapias médicas impiden la concepción y conllevan una rápida reaparición de los síntomas al ser suspendidas.

2.7 FÁRMACOS ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR GNRH

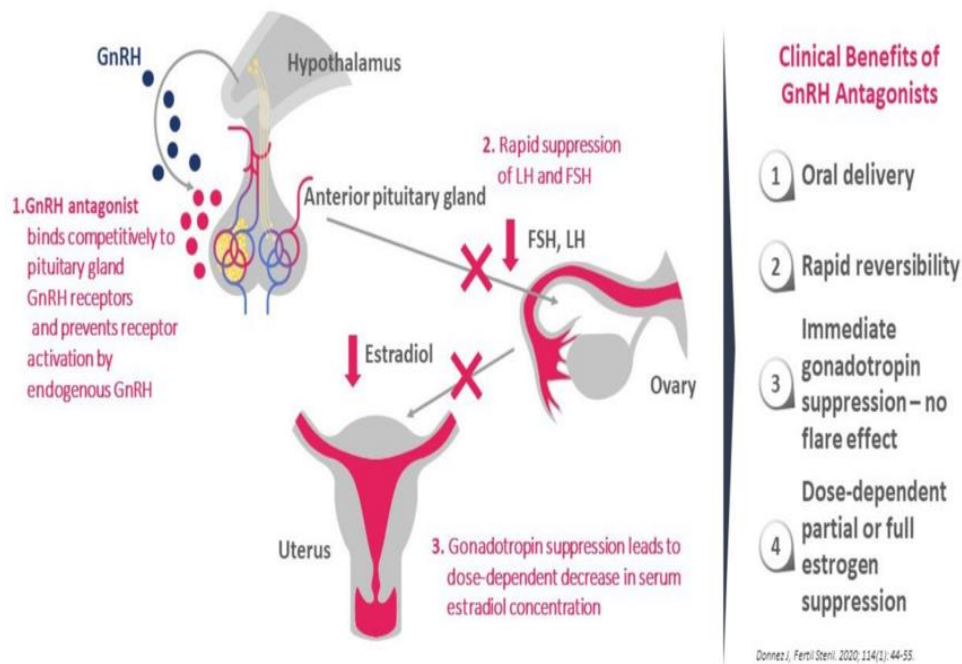


Ilustración 2. mecanismo de acción de fármacos antagonistas de GnRH, obtenida del estudio Donnez J. et al 2021³⁵, bajo licencia Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0).

Los fármacos antagonistas del receptor de GnRH son una relativamente nueva generación de terapia médica para los miomas uterinos, endometriosis y cáncer de próstata. Su desarrollo comenzó en 1989 y en 2002 fueron publicados los resultados del primer estudio in vivo ²⁸.

Su mecanismo de acción consiste en un bloqueo selectivo, competitivo y dosis dependiente de los receptores de GnRH, impidiendo la liberación de LH y FSH en la hipófisis. Esto induce un estado de anovulación y amenorrea ²⁹ (Ilustración 2). A diferencia de los agonistas GnRH, los antagonistas no producen un aumento inicial de la estimulación o “flare-up” ³⁰. Sin embargo al igual que estos, producen efectos hipoestrogénicos y se administran combinados con otros fármacos para reducirlos.

Entre las principales ventajas de los antagonistas destacan la producción de una supresión estrogénica dosis-dependiente, que varía desde una supresión parcial a dosis bajas hasta

una supresión casi completa a dosis altas³⁴, así como una rápida recuperación y reversibilidad de la secreción hormonal a la retirada del tratamiento.

Actualmente, tres antagonistas GnRH están indicados para el tratamiento de uLM: relugolix, elagolix y linzagolix. Sus indicaciones son “manejo del sangrado menstrual abundante asociado a leiomiomas uterinos en mujeres premenopáusicas” (Estados Unidos) o “tratamiento de los síntomas moderados a graves de los miomas uterinos en mujeres adultas en edad reproductiva” (Europa, Reino Unido, Australia).³¹⁻³

3. JUSTIFICACIÓN

Existen múltiples estudios que valoran el uso de antagonistas de GnRH para tratar, sobre todo, el sangrado abundante (ya que es el síntoma más frecuente). En menor medida, algunos estudios miden los síntomas como sensación de presión pélvica y dolor de lumbar en mujeres con miomas uterinos. Sin embargo, la evidencia sobre el uso de estos fármacos para tratar los síntomas compresivos es limitada. El tratamiento podría reducir el tamaño uterino y por lo tanto los signos de compresión y evitar la intervención quirúrgica, o podría usarse como paso previo a esta y reducir el tiempo intraoperatorio, el riesgo de anemia, etc. Por ello, sería interesante determinar la relación entre la administración de este tratamiento y la reducción del tamaño del mioma o útero de la paciente, así como de la compresión que ejercen estos sobre estructuras adyacentes y que para muchas pacientes produce una clínica molesta que muchas veces hace que se sometan a tratamientos más agresivos como la intervención quirúrgica.

4. OBJETIVOS

El objetivo principal de esta revisión sistemática es estudiar la efectividad de los fármacos antagonistas de GnRH para disminuir el volumen de los miomas uterinos y el volumen del útero.

La formulación de la pregunta de investigación de este trabajo se ha realizado siguiendo la estructura PICO:

Tabla 2: estructura PICO.

P (paciente)	I (intervención)	C (comparación)	O (outcome,resultado)
Mujer en edad fértil con mioma uterino sintomático	Antagonistas de GnRH	Otros tratamientos o ausencia de tratamiento	Disminución de tamaño

5. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión sistemática de la literatura científica disponible para identificar las publicaciones que analicen la eficacia de los antagonistas GnRH (Elagolix, Relugolix, Linzagolix) en la disminución de tamaño de los miomas uterinos.

Este trabajo fue llevado a cabo siguiendo las recomendaciones de la declaración PRISMA 2020.

5.1 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda bibliográfica fueron utilizadas las bases de datos Medline (PubMed) y Cochrane Library, siendo la fecha de la última búsqueda a 21/03/2025.

Las palabras clave utilizadas han sido: (“elagolix” OR “relugolix” OR “linzagolix”) AND (“size reduction” OR “volume”), tal y como se expone en la tabla 3.

Tabla 3: estrategia de búsqueda.

Bases de datos	Ecuación de búsqueda	Artículos encontrados	Artículos válidos
PubMed	(“Gonadotropin-Releasing Hormone antagonist” OR elagolix OR relugolix OR linzagolix) AND (size reduction OR volume)	53	8
Cochrane Library	(“Gonadotropin-Releasing Hormone antagonist” OR elagolix OR relugolix OR linzagolix) AND (size reduction OR volume)	75	

5.2 SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Los estudios fueron considerados relevantes para esta revisión si cumplían los siguientes criterios de inclusión:

1. Estudios en pacientes mayores de 18 años.
2. Estudios publicados en inglés o en español.
3. Estudios hechos a mujeres con miomatosis diagnosticada.
4. Estudios en los que se valore el volumen uterino o volumen del mioma tras el tratamiento con antagonistas GnRH.
5. Estudios publicados en un intervalo temporal de 2018 a 2025.
6. Ensayos clínicos, estudios de cohortes, casos y controles, ensayos cuasi-experimentales y transversales.

Se consideran los siguientes criterios de exclusión:

1. Estudios en animales.
2. Estudios publicados en un idioma distinto del español e inglés.

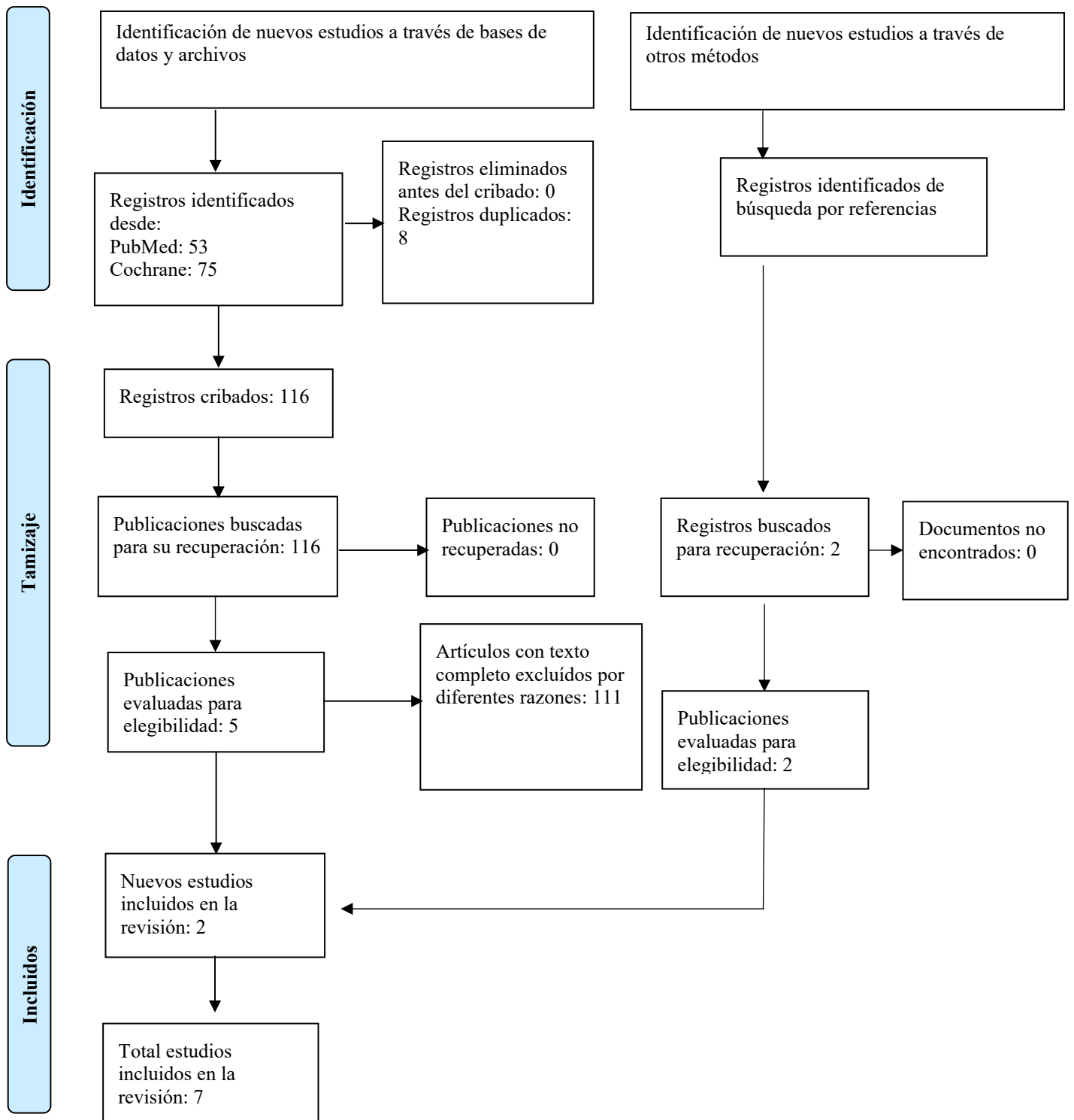
3. Estudios publicados en una fecha distinta a aquellas comprendidas entre 2018 y 2025.
4. Estudios no concluidos a 21/03/2025.
5. Estudios donde se trate el efecto de los antagonistas de los GnRH sobre los miomas sin tener en cuenta el volumen, o sobre cualquier otra enfermedad.
6. Opiniones de expertos, revisiones sistemáticas, meta-análisis, series de casos, recomendaciones o guías, conferencias o protocolos, revisiones o comentarios, reportes de un caso.

De los 128 resultados iniciales, 12 fueron identificados como duplicados gracias a la herramienta “encontrar duplicados” del gestor de herramientas bibliográficas RefWorks. De los 116 artículos restantes, 92 fueron excluidos después de una revisión inicial del título y resumen, por no cumplir los criterios de inclusión previamente descritos.

Los 24 artículos restantes fueron revisados y leídos individualmente, seleccionando solo aquellos que se ajustaban al contexto del estudio. Finalmente, 5 artículos fueron incluidos en la revisión a partir de esta primera búsqueda. A partir de la búsqueda referencias de artículos no incluidos, se añadieron 2 publicaciones a mayores.

Para sintetizar este proceso de revisión y selección, el diagrama de flujo del siguiente punto fue realizado siguiendo las recomendaciones del consenso PRISMA 2020.

5.3 DIAGRAMA DE PRISMA DE SELECCIÓN DE ARTÍCULO



6. RESULTADOS

Este trabajo es fruto de una revisión sistemática en la que se incluyen 7 estudios que tratan sobre el cambio de volumen de los miomas uterinos y el uso de antagonistas GnRH. En global, estos trabajos incluyen un total de 2809 pacientes. Los estudios fueron publicados desde el 2019 al 2024. Fueron realizados 2 en Japón, 1 en Italia, 1 en Estados Unidos y Canadá, 1 en Estados Unidos y Europa y 2 en África, Europa, América del norte y América del sur. De los 7 estudios incluidos, 5 de ellos son ensayos clínicos aleatorizados, 1 es un estudio observacional y el restante es un estudio comparativo retrospectivo. Las principales características de los mismos se describen en la tabla 3. De los 7 artículos, 6 miden volumen del útero y volumen del mioma, y 1 mide solo volumen uterino. Todos los artículos miden estos cambios mediante ecografía, sea transvaginal o abdominal, y lo expresan en cm³ o mL. Uno de ellos mide además estos valores mediante RMN. Todos los pacientes del total de los estudios recibieron consentimiento informado. Distintos artículos utilizan distintos antagonistas de GnRH: Osuga Y. *et al.*³⁶, Takeda A.³⁹, Al-Hendy A. *et al.*(2021)³⁸, Al-Hendy A. *et al.* (2022)⁴¹ y Muzii *et al.*⁴² administran relugolix,. Simon JA *et al.*³⁷. administra elagolix y Donnez J. *et al.*⁴⁰ administra linzagolix. La mayoría de ellos comparan un antagonista GnRH con placebo, 1 compara los antagonistas con análogos GnRH (Osuga Y. *et al.*³⁶) y algunos comparan un único grupo antes y después de la administración de antagonistas GnRH como paso previo a una intervención quirúrgica (Muzii *et al.*⁴², Takeda A.³⁹). El tiempo de seguimiento varía desde 12 semanas a 52 semanas.

La publicación Al Hendy *et al.*³⁸ (2021) incluye dos ensayos clínicos idénticos de fase 3, doble ciego: L1 (LIBERTY 1) y L2 (LIBERTY 2). Las mujeres fueron aleatorizadas en un ratio 1:1:1 en tres grupos: aquellas que recibieron terapia combinada con relugolix (40 miligramos (mg) de relugolix, 1 mg de estradiol y 0.5 mg de acetato de noretindrona), la terapia combinada con relugolix diferida (40 mg de relugolix en monoterapia, seguido de terapia combinada con relugolix) o placebo. La duración total del tratamiento fue de 24 semanas, y en el grupo de terapia diferida, de 12 semanas con relugolix en monoterapia y otras 12 semanas con terapia combinada. El número de participantes aleatorizadas fue 388 en L1 y 382 en L2, aunque 308 en L1 (79%) y 302 en L2 (79%) completaron el ensayo. El objetivo principal de ambos análisis es la disminución del sangrado. El resultado principal fue la reducción significativa del sangrado menstrual con preservación de la densidad mineral ósea. Entre los objetivos secundarios se encuentra el cambio porcentual de volumen uterino y volumen del mioma medidos por ecografía transvaginal. El cambio porcentual, desde el valor inicial a la semana 24 en el volumen del mioma principal comparando el placebo con la terapia combinada de relugolix fue de -12.1% (95% IC, -26.3 a 2, p=0.09) en L1 y de -10.0 (95% IC, -25.8 a 5.8, p=0.22) en L2. Por lo tanto, el valor p para la comparación del porcentaje de cambio de volumen del mioma de mayor tamaño desde el valor basal hasta la semana 24 no alcanzó el punto de corte para significación estadística según el procedimiento de Hochberg. Los cambios en el volumen uterino en valor porcentual comparando el placebo con la terapia combinada de relugolix fue de -15.1% (95% IC, -23.0 a -7.3, p<0.001) en L1 y de -13.8 (95% IC, -21.3 a -3.2, p=0.008) en L2. En este caso sí que se observa una reducción estadísticamente significativa para la disminución del tamaño uterino. El grupo de tratamiento con relugolix en terapia diferida fue incluido para permitir la comparación de la densidad mineral ósea y síntomas vasomotores en los grupos de combinación y monoterapia en las primeras 12 semanas del estudio, por lo tanto no existen cálculos estadísticos que lo estudien para la disminución del volumen uterino o del mioma.

La particularidad de Al-Hendy *et al.*⁴¹ (2022) es que vistos los resultados de Al-Hendy *et al.* (2021), se decidió realizar un nuevo estudio ampliando el tiempo de tratamiento de las 24 semanas de los estudios originales a 52 semanas (por tanto añadiendo un periodo de tratamiento de 28 semanas). Las participantes de cualquier grupo de tratamiento de L1 o L2 fueron invitadas a participar en este estudio multicéntrico de un solo brazo (sin grupo control). 477 mujeres participaron, y 363 (76.1%) acabaron las 52 semanas de tratamiento. Todas recibieron terapia combinada con relugolix durante 28 semanas. El objetivo principal es evaluar la eficacia y seguridad a largo plazo de la terapia combinada con relugolix, incluyendo las 24 semanas previas de L1 y L2, definiendo eficacia como una pérdida de sangre menor a 80 mL y al menos una disminución del 50% del sangrado uterino. Los objetivos secundarios incluyen, entre otros, el volumen uterino y volumen del mioma principal. No se realizaron comparaciones estadísticas entre grupos en este estudio de extensión. En el grupo de pacientes del grupo placebo en L1 o L2, que en este ensayo pasaron a terapia combinada con relugolix, el cambio porcentual de volumen del mioma en la semana 24 era de -7% y de -18.4% en la semana 52. El volumen uterino era de 1.3% en la semana 24 y de -6.6% en la semana 52. En el grupo de participantes que estaban en terapia combinada de relugolix durante L1 y L2, y que en este estudio continuaron, el cambio porcentual de volumen del mioma fue de -13.5% en la semana 24 y de -18.4% en la semana 52. El cambio porcentual de volumen uterino pasó de -12.9% en la semana 24 a -14.1% en la semana 52. En este estudio los intervalos de confianza están representados gráficamente en la figura, lo que dificulta su interpretación cuantitativa precisa, y por lo tanto no es posible confirmar con certeza la significación estadística de los resultados.

El artículo Osuga Y. *et al.*³⁶ es un ensayo clínico aleatorizado de fase 3 multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, doble placebo (*double-dummy*) y con diseño de grupos paralelos realizado en Japón. El objetivo principal es comparar la administración diaria de relugolix 40 mg con respecto al *gold standard* (una inyección mensual de leuprorelina 3.75 mg) para la reducción del sangrado abundante asociado a leiomiomas uterinos durante 24 semanas. Se estableció previamente a la realización del estudio un margen de no inferioridad del -15%, y el análisis estadístico se realizó con un nivel de significación unilateral del 0,025. Entre los objetivos secundarios están las cifras de hemoglobina, el dolor, calidad de vida y volumen uterino y volumen del mioma, entre otros. De las 288 mujeres inicialmente reclutadas (144 por grupo), 280 fueron finalmente estudiadas y distribuidas de forma aleatorizada (1:1) en dos grupos (n=138 en el grupo de relugolix, y n=142 en el grupo de leuprorelina). El tiempo de tratamiento fueron 24 semanas, y el tiempo de seguimiento posterior fueron 4 semanas. Se hicieron análisis de la eficacia y también de la seguridad del tratamiento mediante análisis de orina, sangre, electrocardiogramas, medición de la densidad mineral ósea, entre otros. El resultado principal fue la demostración de la no inferioridad de relugolix oral 40 mg al día durante 12 semanas en comparación con una inyección mensual de leuprorelina para el sangrado abundante asociado a miomas. En este caso, el volumen uterino y volumen del mioma fueron medidos por ecografía transvaginal en cada visita como objetivos secundarios. Ambos tratamientos produjeron una reducción del volumen del mioma y del volumen uterino, con una mediana (Q1,Q3) de reducción en la semana 12 del -51% con relugolix y -48% con leuprorelina en volumen del mioma (p=0.813), y -45% con relugolix y -43% con leuprorelina en volumen uterino (p=0.635). Los volúmenes uterino y del mioma se redujeron más rápidamente en el grupo de relugolix que en el grupo de leuprorelina, con una reducción del volumen del mioma en la segunda semana de tratamiento de -23% y de

-8%, y del volumen uterino también en la segunda semana del -24% y -10%, respectivamente ($p < 0.01$). Aunque los resultados para el objetivo principal (reducción de sangrado) sí son significativos, estos resultados de volumen y tamaño no alcanzan la significación estadística para no inferioridad, por lo tanto, no se puede asumir que relugolix no es inferior a leuprorelina para la disminución del volumen.

El ensayo clínico aleatorizado de Simon JA *et al.*³⁷ estudió durante 12 meses en total a algunas pacientes que ya habían participado en estudios aleatorizados previos en un estudio de fase 3 de extensión llamado Elaris UF-EXTENDED (Uterine Fibroids EXTENDED). Todas las participantes, un total de 433, recibieron una dosis conocida de elagolix, sin embargo, la administración o no de terapia *add-back* (estradiol 1 mg y acetato de noretindrona 0.5 mg) fue enmascarada. El objetivo principal es evaluar la eficacia de elagolix para la reducción del sangrado abundante asociado a miomas (definiendo eficacia como una pérdida de sangre menor a 80 mL o al menos una reducción del 50% del sangrado con respecto al inicio). Al ser un estudio de extensión, se busca medir la eficacia sostenida en el tiempo de los efectos de elagolix, y no hay grupo placebo. Los objetivos secundarios son, entre otros, las cifras de hemoglobina, la calidad de vida, la densidad mineral ósea o el volumen uterino y volumen del mioma. El volumen uterino y el volumen del mioma fueron medidos mediante ecografía abdominal o transvaginal en todas las mujeres y adicionalmente con RMN en un subgrupo de participantes. Los resultados principales en reducción del sangrado en ambos grupos fueron consistentes y similares a los resultados del estudio previo. Respecto al volumen del mioma, se observa un pequeño aumento de $+1.5 \text{ cm}^3$ [95% CI 26.0 a 8.9] medido por ecografía y $+9.4 \text{ cm}^3$ [95% CI 21.2 a 20.0] medido por RMN en el grupo de elagolix con terapia hormonal complementaria. Sin embargo, el volumen uterino se vio reducido en -57.3 cm^3 (95% IC (intervalo de confianza) [-85.0 a -29.5]) mediante ecografía y en -30.0 cm^3 (IC 95% [-65.8 a 5.8]). Los datos del grupo de elagolix sin terapia complementaria solo están representados de forma gráfica en el estudio, por lo tanto la interpretación de los mismos de forma visual no tiene validez estadística para esta revisión.

El artículo Takeda A.³⁹ es un estudio comparativo retrospectivo llevado a cabo en Japón. Compara dos grupos de pacientes, de 35 mujeres cada grupo, a las que se les administra leuprorelina o relugolix durante un intervalo de 8 a 12 semanas previo a la realización de una histerectomía laparoscópica vía vaginal en miomas sintomáticos. El objetivo principal es investigar los efectos de relugolix en la reducción del volumen uterino y mejoría de los resultados perioperatorios, midiendo parámetros como la hemoglobina, la duración de la intervención quirúrgica, la estimación de pérdidas sanguíneas, las complicaciones postquirúrgicas y el volumen uterino, entre otros. El cambio medio de volumen uterino (medido con respecto al valor basal fue de -33% y -37.6% con relugolix y leuprorelina, respectivamente ($p=0.17$). Este estudio no mide el volumen del mioma.

La publicación Donnez J. *et al.*⁴⁰ abarca dos ensayos clínicos multicéntricos, idénticos, aleatorizados, de fase 3, doble ciego y controlados con placebo: PRIMROSE-1 y PRIMROSE-2. En PRIMROSE-1 se incluyeron 574 mujeres participantes, de las cuales 511 completaron el estudio. En PRIMROSE-2, 535 mujeres fueron reclutadas y 501 completaron el estudio. En ambos ensayos las participantes fueron aleatorizadas en un ratio 1:1:1:1:1 en 5 grupos: placebo, linzagolix 100 mg en monoterapia, linzagolix 100 mg con terapia *add-back*, linzagolix 200 mg en monoterapia y linzagolix 200 mg con terapia *add-back*. El resultado principal en ambos estudios fue una reducción del sangrado

significativamente mayor en los grupos de linzagolix (con o sin terapia *add-back*) que en el grupo placebo ($p \leq 0.003$). El volumen uterino y volumen del mioma fueron medidos con ecografía en mililitros (mL) dentro de los objetivos secundarios. En PRIMROSE-1, el cambio medio desde el valor basal respecto al volumen uterino (en cm^3) fue de +18.53 [desviación estándar (DE) 193.89] para el grupo placebo, de -54.52 (DE 221.03) para el grupo linzagolix 100 mg, +45.84 (DE 377.88) para el grupo linzagolix 100 mg con *add-back*, -123.52 (DE 207.64) para el grupo de linzagolix 200 mg y +3.54 (DE 197.24) para el grupo linzagolix 200 mg con *add-back*. En PRIMROSE-2 el cambio medio desde el valor basal respecto al volumen uterino (en cm^3) fue de +2.64 (DE 124.49) para el grupo placebo, de -38.56 (DE 99.04) para el grupo linzagolix 100 mg, -30.18 (DE 90.26) para el grupo linzagolix 100 mg con *add-back*, -124.87 (DE 210.31) para el grupo de linzagolix 200 mg y -57.80 (DE 136.43) para el grupo linzagolix 200 mg con *add-back*. En PRIMROSE-1, el cambio medio desde el valor basal respecto al volumen del mioma (en cm^3) fue de +25.23 (DE 98.64) para el grupo placebo, de -11.38 (DE 66.45) para el grupo linzagolix 100 mg, +3.04 (DE 83.14) para el grupo linzagolix 100 mg con *add-back*, -41.57 (DE 90.60) para el grupo de linzagolix 200 mg y +3.54 (DE 197.24) para el grupo linzagolix 200 mg con *add-back*. En PRIMROSE-2 el cambio medio desde el valor basal respecto al volumen del mioma (en cm^3) fue de -0.83 (DE 58.69) para el grupo placebo, de -16.16 (DE 42.74) para el grupo linzagolix 100 mg, -11.11 (DE 47.71) para el grupo linzagolix 100 mg con *add-back*, -46.47 (DE 69.59) para el grupo de linzagolix 200 mg y -25.63 (DE 46.43) para el grupo linzagolix 200 mg con *add-back*. Además, los datos de cambio de volumen uterino y del mioma expresados en la media ajustada del cociente con respecto al grupo placebo (*LS mean ratio*), con un intervalo de confianza del 95%, son los siguientes: en PRIMROSE-1, la media ajustada del cociente con respecto al grupo placebo en volumen uterino con (IC 95%) es de 0.814 (0.690,0.962) con $p=0.015$ para el grupo linzagolix 100 mg, 1.038 (0.878,1.227), con $p=0.663$ para el grupo linzagolix 100 mg con *add-back*, 0.674 (0.575,0.790), con $p<0.001$ para el grupo de linzagolix 200 mg, 0.901 (0.765, 1.061) con $p=0.209$ para el grupo linzagolix 200 mg con *add-back*. En PRIMROSE-2, la media ajustada del cociente con respecto al grupo placebo en volumen uterino con intervalo de confianza del 95% es de 0.822 (0.730, 0.924), con $p=0.001$ para el grupo de linzagolix 100 mg, 0.846 (0.753,0.951) con $p=0.005$ para el grupo linzagolix 100 mg con *add-back*, 0.547 (0.488, 0.614) con $p<0.001$ para el grupo de linzagolix 200 mg y 0.774 (0.689, 0.870) con $p<0.001$ para el grupo linzagolix 200 mg con *add-back*. En PRIMROSE-1, la media ajustada del cociente con respecto al grupo placebo en volumen del mioma con intervalo de confianza del 95% es de 0.790 (0.572,1.090) con $p=0.151$ para el grupo de linzagolix 100 mg, 1.034 (0.745,1.436) con $p=0.840$ para el grupo linzagolix 100 mg con *add-back*, 0.596 (0.439,0.810) con $p<0.001$ para el grupo linzagolix 200 mg y 0.923 (0.672,1.268) con $p=0.622$ para el grupo linzagolix 200 mg con *add-back*. En PRIMROSE-2, la media ajustada del cociente con respecto al grupo placebo en volumen del mioma con intervalo de confianza del 95% es de 0.815 (0.660,1.006) con $p=0.057$ para el grupo linzagolix 100 mg, 0.901 (0.730,1.112) con $p=0.331$ para el grupo linzagolix 100 mg con *add-back*, 0.490 (0.398,0.603) con $p<0.001$ para el grupo linzagolix 200 mg y 0.762 (0.619,0.939) con $p=0.011$ para el grupo linzagolix 200 mg con *add-back*.

La publicación de Muzii L. *et al*⁴² es un estudio observacional llevado a cabo en 31 pacientes a las que se les administro relugolix 40 mg con *add-back* (estradiol 1mg y acetato de noretindrona 0.5 mg) previamente a una miomectomía. El objetivo principal fue evaluar el aumento de la cifra de hemoglobina previa a la intervención quirúrgica. El volumen uterino y diámetro del mioma fueron medidos al inicio del estudio y al final del

periodo de tratamiento de tres meses. El volumen uterino en cm^3 380.7 ± 273.4 a 281.7 ± 198.7 , con $p < 0.001$, correspondiendo con una disminución del 26%. El diámetro del mioma de mayor tamaño pasó de 6.4 ± 2.8 a 5.5 ± 2.2 , con $p < 0.001$, correspondiendo con una disminución del 14%.

Tabla 3. Artículos incluidos en la revisión sistemática.

Autor	Año	Tipo de estudio	n*	Comparación o intervención realizada	Resultados volumen mioma (porcentaje de reducción o ml)	Resultados volumen uterino (porcentaje de reducción o ml)
Osuga Y. <i>et al.</i> (36)	2019	Ensayo clínico aleatorizado	280	Relugolix vs leuprorelina 12 semanas	-51% vs. -48% (p= 0.813)	-45% vs. -43% (p= 0.635)
Simon JA <i>et al.</i> (37)	2020	Ensayo clínico aleatorizado.	443	Elagolix con terapia <i>add-back</i> vs. Elagolix.	Elagolix con <i>add-back</i> : +1.5 cm ³ [95% CI -6.0 a 8.9] medido por ecografía y +9.4 cm ³ [95% CI -1.2 a 20.0] por RMN	Elagolix con <i>add-back</i> : -57.3 cm ³ (95% CI -85.0 a -29.5) medido por ecografía y -30.0 cm ³ (95% CI -65.8 to 5.8) por RMN
Al-Hendy A. <i>et al.</i> (38)	2021	Ensayo clínico aleatorizado	L1: 308 L2: 302	Placebo vs. terapia combinada con relugolix vs. terapia combinada con relugolix diferida	L1: diferencia de terapia combinada con relugolix vs. placebo -12.1% (p<0.09) L2: diferencia de terapia combinada con relugolix vs. placebo -10.0% (p<0.22)	L1: diferencia de terapia combinada con relugolix vs. placebo: -15.1% (p<0.001) L2: diferencia de terapia combinada con relugolix vs. placebo -12.2% (p<0.008)
Takeda A.(39)	2022	Estudio comparativo retrospectivo	70	Tratamiento preoperatorio relugolix vs. leuprorelina	No estudiado	-33% vs. -37.6% (p=0.17)
Donnez J. <i>et al.</i> (40)	2022	Ensayos clínicos aleatorizados	511 501	(1) placebo, (2) linzagolix 100 mg en monoterapia, (3) linzagolix 100 mg con terapia <i>add-back</i> , (4) linzagolix 200 mg en monoterapia y (5) linzagolix 200 mg con terapia <i>add-back</i> .	P1 (cm ³) linzagolix 100 mg vs. placebo -11,38 vs. 25,3 (p=0.15) linzagolix 100 mg con <i>add-back</i> vs. placebo 3,04 v.s 25,23 (p=0.84) linzagolix 200 mg vs. placebo -41,57 vs. 25,23 (p<0.001) y linzagolix 200 mg con <i>add-back</i> vs. placebo -0,12 vs. 25,23 (p=0.62) P2 linzagolix 100 mg vs. placebo -16,16 vs. -0,83 (p=0.057)	P1 (cm ³) linzagolix 100 mg vs. placebo -54,52 vs. 18,53 (p=0.015) linzagolix 100 mg con <i>add-back</i> vs. placebo 45,84 vs. 18,53 (p=0.663) linzagolix 200 mg vs. placebo -123,52 vs. 18,53 (p<0.001) y linzagolix 200 mg con <i>add-back</i> vs. placebo 3,54 vs. 18,53 (p=0.209) P2 linzagolix 100 mg vs. placebo -38,56 vs. 2,64 (p=0.001) linzagolix 100 mg con <i>add-back</i> vs. placebo -30,18 vs. 2,64 (p=0.005)

					linzagolix 100 mg con <i>add-back</i> vs. placebo -11,11 vs -0,83 (P=0,331) linzagolix 200 mg vs. placebo -46,47 vs. -0.83 (P<0,001) y linzagolix 200 mg con <i>add-back</i> vs. placebo. -25,63 vs. -0.83 (p=0,011)	linzagolix 200 mg vs. placebo -124,87 vs 2,64 (p<0.001) y linzagolix 200 mg con <i>add-back</i> vs. placebo -57,8 vs. 2,64 (p<0.001)
Al-Hendy A. <i>et al.</i> (41)	2022	Ensayo clínico aleatorizado (duración extendida)	363	Terapia combinada de relugolix 24, 52 semanas respecto a placebo.	-13.5% a la semana 24** -18.3% a la semana 52**	-12.9% a la semana 24** -14.1% a la semana 52**
Muzii L. <i>et al.</i> (42)	2024	Estudio observacional	31	Observación del tamaño del mioma antes y después de administrar relugolix prequirúrgico. No grupo control.	El diámetro del mioma de mayor tamaño pasó de 6.4±2.8 cm a 5.5±2.2 cm (p<0.001)	El volumen uterino disminuyó de 380.7±273.4 mL a 281.7±198.7 mL (p<0.001)

*n: número de participantes incluidos en el análisis final que completaron el estudio.

**representación gráfica

7. DISCUSIÓN (LIMITACIONES)

De los 7 artículos analizados, solo 4 ofrecen resultados con significación estadística respecto al volumen uterino (Simon JA. *et al.*, Al-Hendy A. *et al.*, Donnez J. *et al.* y Muzii L. *et al.*) y 3 con respecto al volumen del mioma (Simon JA. *et al.*, Donnez J. *et al.* y Muzii L. *et al.*). El estudio de Simon JA *et al.* es un estudio de extensión que ofrece resultados significativos de reducción del volumen uterino pero en contraposición, de aumento del volumen del mioma administrando un antagonista con terapia *add-back*. El estudio Donnez J. *et al.* muestra una disminución del volumen uterino significativa en casi todos los grupos de tratamiento en la semana 24, aunque más moderada cuando se añade terapia *add-back*. Aunque la adición de terapia de reemplazo hormonal se utiliza para mitigar los efectos secundarios hipoestrogénicos, esta terapia puede mantener niveles de estrógenos en un rango que aún puede estimular el crecimiento de los miomas. Esto es respaldado por el hecho de que en los grupos sin terapia *add-back* se consigue un mayor efecto en la reducción de volumen. En el volumen del mioma, la reducción es más moderada y los datos más variables: solamente se produce una reducción con significación estadística en los grupos con la dosis más alta (linzagolix 200 mg) y que no añaden terapia hormonal complementaria. La dosis de 200 mg de linzagolix fue la que produjo la mayor reducción tanto en el volumen uterino como volumen del mioma. Aproximadamente un 30% del grupo placebo fue respondedor, una proporción similar a lo reportado en otros estudios. El estudio Al-Hendy A. *et al.* (2021) solo obtiene significación estadística en la reducción del volumen uterino, y no en el volumen del mioma. Esto es concordante con el efecto de la terapia hormonal complementaria sobre el mioma reportado en Donnez J. *et al.* Muzii L. *et al.* es el estudio más reciente, y muestra significación estadística tanto para la reducción de volumen uterino como para la reducción de volumen del mioma. Sin embargo, es un estudio observacional y la muestra es reducida (n=31). La conclusión común de estos estudios es que el uso de antagonistas GnRH sin terapia hormonal complementaria causan una reducción significativa en la reducción del volumen del mioma a corto plazo, aunque son necesarios estudios para determinar el protocolo y dosis idónea si la reducción del volumen uterino es el objetivo principal.

Dos de los estudios incluidos analizaron el efecto de los antagonistas GnRH en un contexto quirúrgico: Muzii L. *et al.* y Takeda A., aunque solo el primero obtuvo significación estadística. En Muzii L. *et al.*, las reducciones en volumen uterino y en particular de volumen del mioma, permitieron a algunas pacientes someterse a intervenciones quirúrgicas menos invasivas: dos casos que inicialmente iban a someterse a miomectomía laparoscópica pudieron ser intervenidas por miomectomía histeroscópica, y dos casos de histerectomía que iba a ser realizada por laparotomía se realizaron por abordaje laparoscópico. En el 26% de los casos (8 de 31), el incremento de hemoglobina y reducción del volumen del mioma y síntomas compresivos asociados permitieron aplazar la cirugía y continuar con el tratamiento con estos nuevos fármacos orales con reevaluaciones futuras. Este tratamiento, además de como tratamiento médico para disminuir los síntomas compresivos, puede ser muy útil para mejorar los resultados de la intervención quirúrgica y administrarse como tratamiento previo a esta. Además, algunos estudios como Yuk J *et al.* sugieren que la histerectomía previa a la menopausia, aún con la conservación de los ovarios, se asocia a un mayor riesgo cardiovascular, particularmente de ictus. En pacientes premenopáusicas, se podría mantener el tratamiento médico hasta la menopausia y evitar la cirugía. Si evitarla no es posible, estos fármacos pueden contribuir a retrasarla o llevar a cabo una intervención menos invasiva,

lo cual es relevante para evitar este incremento de riesgo cardiovascular en las pacientes sometidas a histerectomía.

También es importante destacar que los estudios de Takeda A. y Osuga Y. *et al.*, que comparan los antagonistas GnRH con los análogos, son estudios que buscan demostrar la no inferioridad de este tratamiento, y un resultado "no significativo" en un ensayo de no inferioridad indica que el tratamiento nuevo es aceptablemente similar al tratamiento estándar, no que carezca de eficacia. Sin embargo se deben tomar con cautela los resultados obtenidos en estos estudios pues pese a ser significativos, su metodología, desarrollo, tamaño muestral o posibles sesgos hacen que se deban valorar las conclusiones teniendo en cuenta ciertos factores. Otro de los aspectos a comentar es la rapidez en alcanzar estos resultados de reducción de volumen por parte de los antagonistas GnRH. El estudio de Osuga Y. *et al.* muestra resultados estadísticamente significativos en la semana 2 de tratamiento de una reducción del volumen uterino y del mioma más rápida en el grupo de relugolix con respecto a la leuprorelina. Además, aunque esta revisión tiene como objetivo el estudio general de los fármacos antagonistas de GnRH, los distintos principios activos (relugolix, elagolix, linzagolix) presentan diferencias farmacológicas que podrían influir en los resultados observados, lo que podría ser una fuente potencial de sesgo. Serían necesarios futuras investigaciones que estudien de forma específica las diferencias entre los distintos fármacos y su impacto sobre el volumen uterino o del mioma. Los 5 ensayos clínicos aleatorizados proporcionan un nivel de evidencia A, mientras que los estudios observacionales (Takeda A. y Muzii *et al.*) bien diseñados pertenecen a un nivel C de evidencia. Por tanto, no se le puede dar el mismo peso a las conclusiones extraídas a partir de estudios con un nivel de evidencia científica bajo.

Además, los ensayos con placebo son más precisos y con resultados menos variables. En esta revisión, solo dos ensayos clínicos incluyen grupos placebo: Donnez J. *et al.* y Al-Hendy A. *et al.* (2021). El número de estudios que miden el volumen uterino o del mioma relacionado con antagonistas GnRH son muy limitados. Todos ellos presentan como objetivo primario la reducción del sangrado menstrual, siendo la reducción del volumen un objetivo secundario. Esto influye directamente en la calidad de la evidencia estadística. La metodología de medición es heterogénea. La mayoría de estudios usan ecografía (transvaginal o transabdominal), y RMN en ciertos subgrupos. La ecografía, además, es una técnica operador-dependiente y esto dificulta la reproducibilidad de los resultados cuando no la realizan profesionales experimentados. El período de seguimiento de los estudios es muy variable y en la mayoría de ellos es relativamente corto (por ejemplo, de 8 a 12 semanas en Takeda A.), lo que puede ser otra fuente de sesgos a la hora de extrapolar los resultados para tratamientos a largo plazo. La necesidad de un seguimiento sostenido es necesario para evaluar de forma más completa la eficacia *de estos fármacos*. *En esta revisión se incluyen dos estudios de extensión, Al-Hendy A. et al. (2022) y Simon J. et al., con una duración de 52 semanas y 12 meses, respectivamente. En este último se observa una tendencia sostenida de aumento de volumen del mioma con un antagonista y terapia add-back. De forma similar en el estudio Donnez J. et al. se observa un aumento del volumen del mioma en el grupo con terapia add-back. No sigue esta tendencia el volumen uterino. En cambio en Al-Hendy A. et al. (2022), se produjo una disminución del volumen del mioma en la semana 52 con la terapia combinada. No tenemos más datos a largo plazo, pero esta tendencia a aumento del mioma podría ser por una estimulación residual del mioma debido a la terapia hormonal complementaria. Sería interesante que futuros estudios incorporasen un periodo de seguimiento más prolongado con el fin de evaluar la sostenibilidad de los resultados del efecto sobre el volumen uterino y del*

mioma. Todos estos factores dificultan la comparación de los resultados y las conclusiones extraídas. Los autores de los distintos estudios declaran no tener ningún conflicto de interés.

Dados los resultados de estos estudios, es necesaria la realización de nuevas investigaciones centradas en estos fármacos orales y la reducción de volumen del mioma por su relevancia clínica. Actualmente hay dos estudios en marcha, no finalizados, que se centran en el volumen uterino como objetivo principal: el estudio NARA⁴⁴ (su protocolo está registrado desde julio de 2023 en el registro de Japón de ensayos clínicos), y el estudio MyLacr de Kitade M. *et al.*, que también estudiará la efectividad de la administración de relugolix de forma previa a la intervención quirúrgica (también registrado en el el registro de Japón de ensayos clínicos).

8. CONCLUSIONES

1. Los miomas son un problema de salud y derivan en una importante carga para las pacientes, los sistemas de salud y la sociedad. El tratamiento de los miomas se dirige al control sintomático de sangrado anormal y/o síntomas compresivos.
2. Los nuevos fármacos orales, antagonistas de los receptores GnRH se utilizan en la práctica clínica para el control de los síntomas de sangrado uterino anormal derivados de la miomatosis uterina.
3. El análisis global de los estudios incluidos en esta revisión muestran que el tratamiento en monoterapia con relugolix, elagolix y linzagolix produce una reducción significativa en el volumen uterino y/o volumen uterino global.
4. El efecto observado es mucho menor o nulo cuando se añade terapia add back al tratamiento.
5. La evidencia actual se basa en estudios de tamaño muestral reducido, que miden el volumen uterino o del mioma como objetivo secundario y con heterogeneidad metodológica, además de un período de seguimiento corto.
6. Son necesarios más estudios que evalúen específicamente la efectividad de estos tratamientos sobre el tamaño uterino y del mioma, así como los síntomas de derivados de los mismos, la necesidad de tratamiento quirúrgico de rescate o la facilitación técnica de miomectomías.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Navas Bermejo Y, Cancelo Hidalgo M^aJ. Miomas uterinos. Aníbal Nieto Díaz , Juan Manuel Quiñonero Rubio, Pedro Antonio Cascales Campos, editors. *Obstetricia y Ginecología*. 1^a edición, 2022. p. 298-303, ISBN 978-84-9113-856-3.
2. Buttram VCJ, Reiter RC. Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology, and management. *Fertil Steril* 1981 Oct;36(4):433–445.
3. Stewart EA, Cookson CL, Gandolfo RA, Schulze-Rath R. Epidemiology of uterine fibroids: A systematic review. *BJOG*. 2017;124:1501– 1512.
4. Baird DD, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: Ultrasound evidence. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188:100–107.
5. Wu X, Serna VA, Thomas J, *et al*. Subtype-Specific Tumor-Associated Fibroblasts Contribute to the Pathogenesis of Uterine Leiomyoma. *Cancer Res* 2017; 77:6891.
6. Marsh EE, Bulun SE. Steroid hormones and leiomyomas. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2006 Mar;33(1):59–67.
7. Ciavattini A, Di Giuseppe J, Stortoni P, Montik N, Giannubilo SR, Litta P, *et al*. Uterine fibroids: pathogenesis and interactions with endometrium and endomyometrial junction. *Obstet Gynecol Int* 2013;2013:173184.
8. Omar, M.; Laknaur, A.; Al-Hendy, A.; Yang, Q. Myometrial progesterone hyper-responsiveness associated with increased risk of human uterine fibroids. *BMC Womens Health* 2019, 19, 92
9. Cordeiro Mitchell CN, Islam MS, Afrin S, Brennan J, Psoter KJ, Segars JH. Mechanical stiffness augments ligand-dependent progesterone receptor B activation via MEK 1/2 and Rho/ROCK-dependent signaling pathways in uterine fibroid cells. *Fertil Steril* 2021 Jul;116(1):255–265.
10. Machado-Lopez A, Simón C, Mas A. Molecular and Cellular Insights into the Development of Uterine Fibroids. *Int J Mol Sci* 2021 Aug 6;22(16):8483. doi: 10.3390/ijms22168483.
11. Mehine M, Mäkinen N, Heinonen H, Aaltonen LA, Vahteristo P. Genomics of uterine leiomyomas: insights from high-throughput sequencing. *Fertil Steril* 2014 Sep;102(3):621–629.
12. Ono M, Qiang W, Serna VA, Yin P, Coon JS5, Navarro A, *et al*. Role of stem cells in human uterine leiomyoma growth. *PLoS One* 2012;7(5):e36935.
13. Sampson JA. The blood supply of uterine myomata. *Surg Gynecol Obstet* 1912; 14:215.
14. Dou Q, Zhao Y, Tarnuzzer RW, Rong H, Williams RS, Schultz GS, *et al*. Suppression of transforming growth factor-beta (TGF beta) and TGF beta receptor messenger ribonucleic acid and protein expression in leiomyomata in women receiving gonadotropin-releasing hormone agonist therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1996 Sep;81(9):3222–3230.
15. Munro MG, Critchley HO, Fraser IS; FIGO Menstrual Disorders Working Group. The FIGO classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years. *Fertil Steril*. 2011 Jun;95(7):2204-8, 2208.e1-3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.03.079. Epub 2011 Apr 15. PMID: 21496802.
16. Bulun SE. Uterine fibroids. *N Engl J Med*. 2013;369:1344–1355

17. E. Somigliana, P. Vercellini, R. Daguati, R. Pasin, O. De Giorgi, P.G. Crosignani, Fibroids and female reproduction: a critical analysis of the evidence, *Human Reproduction Update*, Volume 13, Issue 5, September/October 2007, Pages 465–476.
18. Donnez J, Taylor HS, Marcellin L, Dolmans MM. Uterine fibroid-related infertility: mechanisms and management. *Fertil Steril*. 2024 Jul;122(1):31-39. doi: 10.1016/j.fertnstert.2024.02.049. Epub 2024 Mar 5. PMID: 38453041.
19. Stewart EA. Clinical practice. Uterine fibroids. *N Engl J Med*. 2015 Apr 23;372(17):1646-55. doi: 10.1056/NEJMcpl411029. PMID: 25901428.
20. Dueholm M, Lundorf E, Hansen ES, Ledertoug S, Olesen F. Accuracy of magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasonography in the diagnosis, mapping, and measurement of uterine myomas. *Am J Obstet Gynecol*. 2002 Mar;186(3):409-15. doi: 10.1067/mob.2002.121725. PMID: 11904599.
21. Tosun AK, Tosun I, Suer N. Comparison of levonorgestrel-releasing intrauterine device with oral progestins in heavy menstrual bleeding (HMB) cases with uterine leiomyoma (LNG-IUD and oral progestin usage in myoma uteri). *Pak J Med Sci*. 2014 Jul;30(4):834-9. PMID: 25097527; PMCID: PMC4121708.
22. Lethaby A, Puscasiu L, Vollenhoven B. Preoperative medical therapy before surgery for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Nov 15;11(11):CD000547. doi: 10.1002/14651858.CD000547.pub2. PMID: 29139105; PMCID: PMC6486044.
23. Tristan M, Orozco LJ, Steed A, Ramírez-Morera A, Stone P. Mifepristone for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Aug 15;2012(8):CD007687. doi: 10.1002/14651858.CD007687.pub2. PMID: 22895965; PMCID: PMC8212859.
24. Mahase E. Uterine fibroid drug is recalled after case of liver failure requiring transplant prompts EU review. *BMJ*. 2020 Mar 18;368:m1112. doi: 10.1136/bmj.m1112. PMID: 32188589.
25. Fennessy FM, Tempany CM, McDannold NJ, So MJ, Hesley G, Gostout B, *et al*. Uterine leiomyomas: MR imaging-guided focused ultrasound surgery--results of different treatment protocols. *Radiology* 2007 Jun;243(3):885–893.
26. El-Nashar SA, Hopkins MR, Feitoza SS, Pruthi RK, Barnes SA, Gebhart JB, *et al*. Global endometrial ablation for menorrhagia in women with bleeding disorders. *Obstet Gynecol* 2007 Jun;109(6):1381–1387.
27. Anchan RM, Spies JB, Zhang S, Wojdyla D, Bortoletto P, Terry K, *et al*. Long-term health-related quality of life and symptom severity following hysterectomy, myomectomy, or uterine artery embolization for the treatment of symptomatic uterine fibroids. *Am J Obstet Gynecol* 2023.Sep;229(3):275.e1–275.e17.
28. Boyce M, Clark E, Johnston A, George M, Davies J, Hibberd M. Effects of repeated oral doses of TAK-013, a new non-peptide gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist, in healthy pre-menopausal women. *Fertility and Sterility - FERT STERIL* 2002;78.
29. Huirne JA, Lambalk CB. Gonadotropin-releasing-hormone-receptor antagonists. *Lancet* 2001 Nov 24;358(9295):1793–1803.
30. Ng J, Chwalisz K, Carter DC, Klein CE. Dose-Dependent Suppression of Gonadotropins and Ovarian Hormones by Elagolix in Healthy Premenopausal Women. *J Clin Endocrinol Metab* 2017 May 1;102(5):1683–1691.

31. AbbVie. ORIAHNN: Highlights of prescribing information 2020.
32. MyovantSciences. MYFEMBREE: Highlights of prescribing information. 2021.
33. GedeonRichter. Ryego: Summary of Product Characteristics 2021.
34. Ng J, Chwalisz K, Carter DC, Klein CE. Dose-Dependent Suppression of Gonadotropins and Ovarian Hormones by Elagolix in Healthy Premenopausal Women. *J Clin Endocrinol Metab* 2017 May 1;102(5):1683–1691.
35. Donnez J, Dolmans M. Endometriosis and Medical Therapy: From Progestogens to Progesterone Resistance to GnRH Antagonists: A Review. *J Clin Med* 2021 Mar 5;10(5):1085. doi: 10.3390/jcm10051085.
36. Osuga Y, Enya K, Kudou K, Tanimoto M, Hoshiai H. Oral Gonadotropin-Releasing Hormone Antagonist Relugolix Compared With Leuprorelin Injections for Uterine Leiomyomas: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol* 2019 Mar;133(3):423–433.
37. Simon JA, Al-Hendy A, Archer DF, Barnhart KT, Bradley LD, Carr BR, *et al.* Elagolix Treatment for Up to 12 Months in Women With Heavy Menstrual Bleeding and Uterine Leiomyomas. *Obstet Gynecol* 2020 Jun;135(6):1313–1326.
38. Al-Hendy A, Lukes AS, Poindexter AN3, Venturella R, Villarroel C, Critchley HOD, *et al.* Treatment of Uterine Fibroid Symptoms with Relugolix Combination Therapy. *N Engl J Med* 2021 Feb 18;384(7):630–642.
39. Takeda A. Short-term administration of oral relugolix before single-port laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy for symptomatic uterine myomas: A retrospective comparative study with leuprorelin injection. *J Obstet Gynaecol Res* 2022 Jul;48(7):1921–1929.
40. Donnez J, Taylor HS, Stewart EA, Bradley L, Marsh E, Archer D, *et al.* Linzagolix with and without hormonal add-back therapy for the treatment of symptomatic uterine fibroids: two randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet* 2022 Sep 17;400(10356):896–907.
41. Al-Hendy A, Lukes AS, Poindexter AN 3rd, Venturella R, Villarroel C, McKain L, Li Y, Wagman RB, Stewart EA. Long-term Relugolix Combination Therapy for Symptomatic Uterine Leiomyomas. *Obstet Gynecol.* 2022 Dec 1;140(6):920-930. doi: 10.1097/AOG.0000000000004988. Epub 2022 Nov 2. PMID: 36357960; PMCID: PMC9665945.
42. Muzii L, Galati G, Mercurio A, Olivieri C, Scarcella L, Azenkoud I, *et al.* Presurgical treatment of uterine myomas with the GnRH-antagonist relugolix in combination therapy: an observational study. *Sci Rep* 2024 Sep 28;14(1):22481–y.
43. Yuk J, Kim BG, Lee BK, Seo J, Kim GS, Min K, *et al.* Association of Early Hysterectomy With Risk of Cardiovascular Disease in Korean Women. *JAMA Netw Open* 2023 Jun 1;6(6):e2317145.
44. Kawahara N, Kawaguchi R, Yamamoto K, Nishikawa K, Matsuoka M, Maehana T, *et al.* The clinical trial of alternative relugolix administration for uterine leiomyoma prior to surgically treatment: a study protocol for Non-Adverse Relugolix Administration (NARA) trial. *Trials* 2024 Jan 19;25(1):68–2.

45. Kitade M, Kumakiri J, Kobori H, Murakami K. The effectiveness of relugolix compared with leuprorelin for preoperative therapy before laparoscopic myomectomy in premenopausal women, diagnosed with uterine fibroids: protocol for a randomized controlled study (MyLacR study). *Trials* 2024 May 24;25(1):343–1.