

Colección

**Trabajos Clave**

Serie

# Tratamiento Previo a la Histeroscopia por Miomas

## Dienogest

**Dienogest Previo a la Cirugía por Histeroscopia  
de Miomas Submucosos**

University of Messina, Messina, Italia

**Gynecological Endocrinology**  
1-4, 2015



Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica

# Dienogest Previo a la Cirugía por Histeroscopia de Miomas Submucosos

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo

## Dienogest as Preoperative Treatment of Submucous Myomas for Hysteroscopic Surgery: A Prospective, Randomized Study

de

Simone Lagana A, Giacobbe V, Italo Palmara V y colaboradores

integrantes de

University of Messina, Messina, Italia

El artículo original, compuesto por 5 páginas, fue editado por

Gynecological Endocrinology

1-4, 2015

**El efecto de inducción de atrofia o hipotrofia en la preparación de endometrio eutópico para la histeroscopia de miomas submucosos es mayor en quienes reciben dienogest en comparación con las mujeres expuestas a danazol, y el primer compuesto se asoció además con menor hemorragia, menor tiempo del procedimiento y menor volumen de infusión, además de menos efectos adversos.**

### Introducción

El método de elección para tratar en forma mínimamente invasiva varias enfermedades intrauterinas es la histeroscopia, que puede ser llevada a cabo sin ningún tipo de preparación previa pero puede ser optimizada (con mejor visualización de la cavidad uterina) mediante un proceso de preparación farmacológica asociado con menor grosor endometrial y reducción de la hemorragia intraoperatoria. Existen varios tratamientos médicos que se utilizan con este fin, como el danazol vaginal, la combinación de desogestrel por vía oral y raloxifeno vaginal, los anticonceptivos orales y los análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas. No hay suficiente información aún sobre cuál es el mejor tratamiento quirúrgico para preparar el endometrio antes de la histeroscopia, pero los resultados de distintos autores han sido buenos cuando utilizaron gestrinona o desogestrel por vía oral.

La eliminación, la proliferación y la regeneración fisiológica del endometrio eutópico requieren la producción adecuada de estrógenos y progesterona, por lo que distintos desequilibrios en este proceso se asocian con irregularidades menstruales, y los fármacos que afectan este equilibrio pueden ser utilizados para modificar el microambiente endometrial, con hipotrofia o atrofia del endometrio. Ese efecto depende en parte de cambios morfológicos en los vasos sanguíneos endometriales (por alteración de la membrana basal o hipoxia inducida, que afecta su capacidad de respuesta a factores angiogénicos); el dienogest (progestina sintética) ha sido utilizado para el tratamiento de la endometriosis con buenos resultados y un perfil de seguridad adecuado. Este fármaco reduce ampliamente la producción anormal de estrógenos, por inhibición de la aromataza y la deshidrogenasa de 17 beta hidroxisteroides tipo 1, y además se aso-

ció con mayor apoptosis de células endometriales (lo que reduce el volumen de las lesiones y el dolor pelviano relacionado con ellas).

El objetivo del presente estudio fue evaluar la eficacia del dienogest para la preparación del endometrio en pacientes que se someterán a cirugía por histeroscopia por miomas submucosos.

### Métodos

Se realizó un estudio prospectivo, aleatorizado, de grupos paralelos, en el Departamento de Ginecología y Obstetricia de un hospital de Messina, entre septiembre de 2014 y junio de 2015, con aprobación de la institución y firma previa del consentimiento informado por parte de los participantes. Se seleccionaron pacientes con diagnóstico presuntivo de miomas submucosos sobre la base de información de la ecografía transvaginal en dos dimensiones. Se realizaron histeroscopias durante la fase proliferativa del ciclo menstrual (día 7 u 8) para confirmar este diagnóstico, se clasificaron los miomas como tipo 0 o 1 según el método de Wamsteker y se categorizó además el patrón del endometrio según los criterios de Baggish: normal (compatible con la fase proliferativa), normal con áreas pequeñas de hiperplasia (engrosamiento del endometrio en áreas pequeñas) o hiperplásico (si todo el endometrio era grueso). Se realizaron biopsias de endometrio para confirmar los hallazgos visuales y las lesiones neoplásicas o preneoplásicas.

Se excluyeron aquellas mujeres con miomas submucosos con diámetro mayor de 3 cm (se deberían tratar con análogos de la hormona liberadora gonadotropinas), que hubieran recibido tratamiento hormonal en las ocho semanas previas al inicio del estudio, con enfermedades de los anexos o el útero (incluyendo tumores) cuyo tratamiento ideal no

**Tabla 1.** Características de los pacientes incluidos.

	Dienogest (n = 40)	Danazol (n = 40)	p
Edad	39.3 ± 2.1	39.4 ± 2.6	0.850
Número de partos	1.0 ± 0.7	1.0 ± 1.0	1.000
Índice de masa corporal	25.7 ± 1.5	25.9 ± 1.8	0.590

Se presenta la información como media ± desviación estándar.

**Tabla 2.** Evaluación del patrón endometrial antes y después del tratamiento mediante histeroscopia diagnóstica, con confirmación histológica.

	Dienogest (n = 40)	Danazol (n = 40)	p
Patrones endometriales previos al tratamiento			0.850
Endometrio proliferativo	21 (52.5)	20 (50.0)	0.948
Endometrio proliferativo con áreas de hiperplasia	9 (22.5)	9 (22.5)	0.794
Endometrio hiperplásico	10 (25.0)	11 (27.5)	0.959
Patrones endometriales posteriores al tratamiento			
Normotrófico (sin respuesta)	2 (5.0)	10 (25.0)	0.028**
Hipotrófico con áreas de engrosamiento	3 (7.5)	10 (25.0)	
Atrófico	35 (87.5)	20 (25.0)	

Se presenta la información como n (%).

\*Durante la fase proliferativa

\*\*Comparación entre la respuesta (hipotrófico + atrófico) y la falta de respuesta.

**Tabla 3.** Análisis de información intraquirúrgica y efectos adversos.

	Dienogest (n = 40)	Danazol (n = 40)	p
<b>Información de la cirugía</b>			
Tiempo de dilatación cervical (min)	18 ± 0.4	1.7 ± 0.5	0.326
Tiempo total de la intervención (min)	16.1 ± 1.3	19.2 ± 1.7	0.001
Volumen infundido (ml)	1987.5 ± 207.5	2327.5 ± 358.2	0.959
Hemorragia mínima	36 (90.0)	25 (62.5)	0.042
Hemorragia moderada	4 (10.0)	15 (37.5)	
<b>Efectos adversos</b>			
Cefaleas	2 (5.0)	6 (15.0)	
Aumento de peso	1 (2.5)	3 (7.5)	
Náuseas	1 (2.5)	3 (7.5)	
Hinchazón	0 (0.0)	3 (7.5)	
<b>Total</b>	4 (10.0)	15 (37.5)	0.008

Se presenta la información como media ± desviación estándar o n (%).

incluiera la histeroscopia, y las que presentarían enfermedades cardiovasculares, hepáticas o renales, o bien cualquier cuadro asociado con mayor riesgo durante la cirugía.

Durante el estudio se asignó a las mujeres en forma aleatoria, en igual número, a un grupo expuesto a 2 mg diarios de dienogest o bien a un grupo tratado con 100 mg diarios de danazol. En ambos casos las pacientes recibieron el fármaco durante cinco semanas, comenzando el primer día del ciclo menstrual, y se consideró que no había adhesión terapéutica si se tomaban menos del 80% de las dosis. El día previo a la cirugía se realizaron estudios de laboratorio de rutina, electrocardiogramas y exámenes físicos cardíacos, que fueron normales en todas las pacientes. Se registraron todos los efectos adversos que pudieran ser atribuibles al tratamiento farmacológico, incluyendo cefaleas, hinchazón,

náuseas y aumento de peso. Se realizó profilaxis prequirúrgica con cefazolina, en una única dosis de 1 gramo intravenoso 30 minutos antes del procedimiento, y no se administraron fármacos por vía oral ni vaginal para preparar el cérvix antes de la intervención. Se realizó cirugía por histeroscopia bajo anestesia general, y en todos los casos fue el mismo médico, que desconocía el patrón endometrial y la preparación farmacológica, quien llevó a cabo el procedimiento.

Se insufló una solución no electrolítica con sorbitol y manitol a 50 a 60 mm Hg, y se utilizaron histeroscopios rígidos con diámetro externo de 10 mm y una óptica grado 0. El cirujano clasificó el endometrio como normal, hipotrófico con áreas de trofismo normal (si no era completamente atrófico) o atrófico. Durante el procedimiento se tomó una segunda biopsia de endometrio para confirmar la apariencia visual del patrón endometrial mediante histología. Se realizaron miomectomías por histeroscopia con asas frías (método descrito por Mazzone), si bien recientemente se describió una nueva incisión que facilita la remoción total de la lesión. Se registró el tiempo necesario para dilatar el cérvix (que requirió de dilatadores de Hegar colocados en forma progresiva), la duración del procedimiento entre la inserción y la remoción del resectoscopio, la hemorragia intraoperatoria (clasificada como mínima, moderada o grave si no interfería con el procedimiento o requería electrocoagulación de vasos sanguíneos o la interrupción de la cirugía, respectivamente) y el flujo de entrada y salida y la absorción de la solución con sorbitol y manitol.

Para el análisis estadístico se visualizaron las pruebas de la *t* de Student, la de Mann-Whitney, la de *chi* al cuadrado y la de Fisher, y se consideraron significativos valores de  $p < 0.05$ .

## Resultados

Se incluyeron 80 mujeres que cumplían los criterios preestablecidos, con menstruaciones regulares y edad de 28 a 44 años, nulíparas o con uno, dos o tres partos previos y un índice de masa corporal de 23 a 28 kg/cm<sup>2</sup>. No se hallaron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a estos parámetros, y en el grupo tratado con dienogest se clasificó el endometrio como proliferativo, proliferativo con áreas de hiperplasia e hiperplásico en 21, 9 y 10 casos, respectivamente, antes de la cirugía; en todos los casos la observación fue confirmada por histología. En quienes recibieron danazol el endometrio fue clasificado de esta forma en 20, 9 y 11 casos, en ese orden, sin diferencias significativas en comparación con el otro grupo. En las mujeres expuestas a dienogest los patrones endometriales luego del tratamien-

to fueron normotróficos, hipotróficos con áreas de engrosamiento y atróficos en 2, 3 y 35 casos, respectivamente, mientras que en quienes recibieron danazol se observaron estos patrones en 10, 10 y 20 casos, en ese orden (en el primer grupo el número de pacientes con patrones de atrofia o hipotrofia fue significativamente mayor en comparación con las que recibieron danazol,  $p = 0.028$ ).

No se hallaron diferencias entre los grupos en cuanto al tiempo de dilatación cervical ( $p = 0.326$ ), pero en quienes fueron tratadas con dienogest la duración total de la cirugía fue menor ( $p = 0.001$ ), así como el volumen infundido ( $p = 0.001$ ) y el grado de hemorragia ( $p = 0.042$ ) en comparación con el otro grupo. El uso de dienogest se asoció además con menores tasas de efectos adversos ( $p = 0.008$ ), y no se informaron complicaciones durante los procedimientos ni luego de éstos.

### Discusión y conclusiones

Si bien hay varios fármacos disponibles para inducir atrofia o hipotrofia del endometrio antes de la cirugía por histeroscopia, no queda claro cuál es la mejor estrategia farmacológica (fármaco y dosis). El tejido con endometriosis presenta cambios epigenéticos específicos que se asocian con resistencia a la progesterona, trastorno que caracteriza esta enfermedad. El dienogest es una progestina sintética que parece ser muy eficaz contra la endometriosis, con limitación de la angiogénesis y el crecimiento de endometrio ectópico, con un perfil adecuado de seguridad. Es por este efecto que se decidió probar este fármaco sobre el endometrio eutópico, con el fin de generar atrofia o hipotrofia del endometrio antes de la cirugía por histeroscopia por miomas submucosos.

Se detectó que el efecto de inducción de atrofia o hipotrofia era mayor en quienes recibieron dienogest en comparación con las expuestas a danazol ( $p = 0.028$ ), y el pri-

mer compuesto se asoció además con menor gravedad de la hemorragia ( $p = 0.042$ ), menor tiempo del procedimiento ( $p = 0.001$ ) y menor volumen de infusión ( $p = 0.001$ ), además de menos efectos adversos ( $p = 0.008$ ). Sin embargo, se debe considerar que el dienogest es un fármaco más costoso que el danazol, y que existen algunas limitaciones en el presente estudio, como la falta de evaluación ecográfica de la reducción de la masa de los miomas submucosos asociada con el uso de este fármaco y el pequeño número de pacientes incluidas (80 pacientes). Es por esto que se debe realizar nuevos estudios en cohortes más grandes para confirmar el papel del dienogest en la preparación endometrial previa a la cirugía por histeroscopia.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2016  
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud



Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación.  
[www.siicsalud.com/dato/resic.php/150033](http://www.siicsalud.com/dato/resic.php/150033)

DESIRE®. Comprimidos recubiertos. Venta bajo receta. COMPOSICION: cada comprimido recubierto de DESIRE® contiene Dienogest micronizado 2 mg y excipientes. ACCION TERAPEUTICA: antiandrogénico, sin actividad androgénica, mineralocorticoide ni glucocorticoide significativa. INDICACIONES: manejo de la endometriosis luego de establecido el diagnóstico de certeza. POSOLOGIA: DESIRE® debe tomarse a razón de un comprimido vía oral diario sin interrupciones, tomado preferentemente a la misma hora cada día, con un poco de líquido, si es necesario. El comprimido puede tomarse con o sin alimentos. Los comprimidos deben tomarse de manera continuada, independientemente de la hemorragia vaginal. Al terminarse un envase, el siguiente debe iniciarse sin interrupción. En caso de olvido de toma de uno o más comprimidos, la paciente deberá tomar un solo comprimido tan pronto como se acuerde; después, continuará al día siguiente, tomando el comprimido a su hora habitual. CONTRAINDICACIONES: trastorno tromboembólico venoso activo. Presencia o antecedentes de enfermedad arterial y cardiovascular (por ejemplo, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, cardiopatía isquémica). Diabetes mellitus con afectación vascular. Presencia o antecedentes de enfermedad hepática grave, siempre que los valores de las pruebas de función hepática no se hayan normalizado. Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos). Procesos malignos, conocidos o sospechados, dependientes de las hormonas sexuales. Hemorragia vaginal de causa desconocida. Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES: Sangrado uterino intenso: puede agravarse con el uso de DESIRE® en las mujeres con adenomiosis o leiomiomas uterinos. En caso de anemia por sangrado, debe plantearse la suspensión del tratamiento con DESIRE®. Cambios en el patrón de sangrado. Trastornos circulatorios: En mujeres con hipertensión, los preparados que sólo contienen progestágenos pueden aumentar ligeramente el riesgo de accidente cerebrovascular. En caso de inmovilización prolongada, es aconsejable suspender el uso de DESIRE® (en caso de cirugía electiva, al menos con cuatro semanas de antelación) y no reanudar hasta dos semanas después que se recupere completamente la movilidad. El tratamiento deberá interrumpirse inmediatamente si hay síntomas de un incidente trombótico arterial o venoso, o si hay sospecha del mismo. Tumores: se observó que existe un ligero aumento del riesgo relativo (RR = 1,24) de que se diagnostique cáncer de mama en mujeres que están tomando anticonceptivos orales (AOs), principalmente preparados de estrógeno-progestágeno. Dado que el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, el aumento de casos diagnosticados de cáncer de mama en las usuarias que toman anticonceptivos orales combinados (AOCs) en el momento actual o que los han tomado recientemente, es bajo en relación con el riesgo total de cáncer de mama. En raros casos, se han notificado tumores hepáticos benignos y, aún más raramente malignos, en usuarias que toman sustancias hormonales como la que contiene DESIRE®. Osteoporosis: En pacientes con un mayor riesgo de osteoporosis, debe realizarse una evaluación meticulosa de la relación riesgo-beneficio antes de empezar a tomar DESIRE®, porque los niveles endógenos de estrógenos decrecen de forma moderada durante el tratamiento con DESIRE®. Otras afecciones: Se debe seguir de cerca a las pacientes con antecedentes de depresión y el medicamento debe suspenderse si la depresión recidiva en un grado grave. Si durante el uso de DESIRE® se produce una hipertensión clínicamente significativa y sostenida, es aconsejable retirar este medicamento y tratar la hipertensión. Se deberá interrumpir la administración de DESIRE® si hay recurrencia de ictericia colestática y/o prurito aparecido por primera vez durante el embarazo o con el uso anterior de esteroides sexuales. El dienogest puede tener un ligero efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y sobre la tolerancia a la glucosa. Las mujeres con tendencia al cloasma deberán evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta mientras estén tomando DESIRE®. En mujeres con antecedentes de embarazo extrauterino o de alteración de la función tubaria, el uso de DESIRE® debe decidirse únicamente después de sopesar meticulosamente los beneficios y los riesgos debido a que usuarias de preparados que sólo contienen progestágenos como método anticonceptivo tienen una mayor probabilidad de tener embarazos ectópicos. Lactosa: DESIRE® contiene lactosa monohidrato por lo que pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o mal absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. Interacciones Farmacológicas: Inductores o inhibidores enzimáticos individuales (CYP3A4). Sustancias con propiedades inductoras de enzimas (fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina y posiblemente oxcarbamacepina, topiramato, felbamato, griseofulvina, nevirapina y productos que contienen Hierba de San Juan). Sustancias con propiedades inhibitoras de enzimas: antimicóticos azólicos (ketoconazol, itraconazol, fluconazol), la cimetidina, el verapamilo, los macrólidos (eritromicina, claritromicina y roxitromicina), el diltiazem, los inhibidores de la proteasa (ritonavir, saquinavir, indinavir, nelfinavir), los antidepresivos (nefazodona, fluvoxamina, fluoxetina) y el jugo de pomelo. Pruebas de Laboratorio: puede afectar las funciones hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, las concentraciones plasmáticas de las proteínas transportadoras (la globulina transportadora de corticosteroides y las fracciones lípido/lipoproteínas), los parámetros del metabolismo de los hidratos de carbono, y los parámetros de la coagulación y fibrinólisis. Embarazo: DESIRE® no debe administrarse a las embarazadas dado que no es necesario tratar la endometriosis durante el embarazo. Lactancia: Se desconoce si el dienogest se excreta en la leche humana. No se recomienda el uso de DESIRE® durante la lactancia. Fertilidad: la ovulación se inhibe en la mayoría de las pacientes durante el tratamiento con dienogest. DESIRE® no es un anticonceptivo. Si se precisa de anticoncepción, debe usarse un método no hormonal. Pediatría: DESIRE® no está indicado en niñas antes de la menarca. Geriatría: No hay ninguna indicación pertinente. REACCIONES ADVERSAS: Hematológicas: anemia. Nutrición y metabólicas: aumento de peso, pérdida de peso, aumento del apetito. Psiquiátricas: humor depresivo, trastorno del sueño, nerviosismo, disminución de la libido, cambio de humor, ansiedad, depresión, humor inestable. Sistema Nervioso: cefalea, migraña, desequilibrio del sistema nervioso autónomo, trastorno de la atención. Oftalmológicas: sequedad de ojos. Auditivas: tinnitus. Cardiovasculares: trastorno inespecífico del sistema circulatorio, palpitaciones, hipotensión. Respiratorias: disnea. Gastrointestinales: náuseas, dolor abdominal, flatulencia, distensión abdominal, vómitos, diarrea, estreñimiento, molestias abdominales, inflamación gastrointestinal, gingivitis. Piel y anexos: acné, alopecia, sequedad de la piel, hiperhidrosis, prurito, hirsutismo, onicoclasia, caspa, dermatitis, crecimiento anormal del cabello, reacción de fotosensibilidad, trastorno de la pigmentación. Musculoesqueléticas: dolor lumbar, dolor óseo, espasmos musculares, dolor en las extremidades, pesadez en las extremidades. Urinarios: infección del tracto urinario. Aparato reproductor y mama: molestias mamarias, quiste ovárico, sofocos, sangrado uterino/vaginal incluyendo manchado, candidiasis vaginal, sequedad vulvovaginal, flujo genital, dolor pélvico, vulvovaginitis atrófica, nódulo mamario, enfermedad fibroquística de la mama, induración mamaria. Generales: condiciones asténicas, irritabilidad, edema. PRESENTACIONES: envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos. GADOR S.A. Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires - Tel: (011) 4858-9000. Para mayor información, leer el prospecto completo del producto o consultar en [www.gador.com.ar](http://www.gador.com.ar). Fecha de última revisión ANMAT: Feb-2012.

# DESIRÉ®

DIENOGEST 2 mg

Desear estar mejor

## Tratamiento específico de la endometriosis

- Disminuye los síntomas de la endometriosis <sup>(1)</sup> y el dolor pélvico asociado <sup>(2)</sup>
- Mejora temprana de la signosintomatología asociada <sup>(2)</sup>
- Eficaz en el tratamiento a largo plazo <sup>(3-4)</sup>
- Reduce las lesiones endometriósicas <sup>(1)</sup>
- Actividad antiproliferativa <sup>(5)</sup>, antiangiogénica <sup>(6)</sup> e inmunoreguladora <sup>(5)</sup>
- Efectividad comparable a los GnRH, con un perfil de seguridad y tolerabilidad adecuados <sup>(7)</sup>
- Cómoda posología: una toma diaria <sup>(8)</sup>
- Costo de tratamiento más accesible



**PRESENTACION:**  
Envase calendario con 28 comprimidos recubiertos, conteniendo 2 mg de dienogest.



Calidad Gador

1) Kohler G, et al. A dose-ranging study to determine the efficacy and safety of 1, 2, and 4mg of dienogest daily for endometriosis. Int J Gynaecol Obstet 2010; 108: 21–25. 2) Strowitzki T, et al. Dienogest in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2010; 151: 193-198. 3) Petraglia F, et al. Reduced pelvic pain in women with endometriosis: efficacy of long-term dienogest treatment. Arch Gynecol Obstet (2012) 285:167–173. 4) Schindler AE. Dienogest in long-term treatment of endometriosis. International Journal of Women's Health 2011; 3: 175–184. 5) Katsuki Y, et al. Effects of dienogest, a synthetic steroid, on experimental endometriosis in rats. European Journal of Endocrinology 1998; 138: 216–226. 6) Nakamura M, et al. Dienogest, a synthetic steroid, suppresses both embryonic and tumor-cell-induced angiogenesis. Eur J Pharmacol 1999; 386: 33–40. 7) Strowitzki T, et al. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial. Hum Reprod 2010; 25(3): 633–641. 8) Prospecto DESIRÉ GADOR. Fecha de última revisión ANMAT: Feb-2012.



Gador   
Al Cuidado de la Vida

<http://www.gador.com.ar>