



Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado  
Medikuntzako Gradua / Grado en Medicina

# Acetato de ulipristal en el tratamiento de los miomas uterinos

Egilea /Autor:

Clara Elisa Martinez Rios

Zuzendaria / Director/a:

Leire Goyeneche Lasaga

© 2018, Clara Martinez Rios. / Se puede proteger  
poniendo nombre y apellidos/o con una Licencia CC:  
<http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

## **ACRÓNIMOS Y SIGLAS**

ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
AINE	Antiinflamatorios No Esteroideos
CIN	Cervical Intraepithelial Neoplasia
EMA	European Medicines Agency
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics
IMC	Índice de Masa Corporal
MRgFUS	Magnetic Resonance-guided Focused Ultrasound Surgery
MU	Mioma(s) Uterino(s)
MeSH	Medical Subject Headings
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PAEC	Progesterone receptor modulator Associated Endometrial Changes
PBAC	Pictorial Blood Assessment Chart
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
RM	Resonancia Magnética
SEGO	Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia
SMA	Sangrado Menstrual Abundante
SOGC	Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada
SPRM	Selective Progesterone Receptor Modulator
US-gFUS	Ultrasound-guided Focused Ultrasound Surgery

# ÍNDICE

<i>1. Introducción</i> .....	1
1.1. Patogenia de los miomas .....	1
1.2. Factores de riesgo.....	3
1.3. Clasificación .....	4
1.4. Presentación clínica de los miomas uterinos .....	5
1.5. Diagnóstico .....	7
1.5.1. Técnicas de diagnóstico.....	7
1.5.2. Diagnóstico diferencial.....	9
1.6. Tratamiento.....	9
1.6.1. Tratamiento médico .....	9
1.6.2. Tratamiento quirúrgico .....	11
1.6.3. Radiología intervencionista.....	13
1.7. Acetato de ulipristal .....	14
1.7.1. Farmacodinamia y mecanismo de acción.....	14
1.7.2. Farmacocinética y posología .....	15
<i>2. Objetivos</i> .....	16
<i>3. Material y métodos</i> .....	17
<i>4. Resultados</i> .....	17
4.1. Evidencia científica.....	17
4.2. Propuestas en el manejo de los miomas uterinos .....	21
4.3. Seguridad y efectos secundarios .....	26
4.3.1. Efectos adversos generales.....	26
4.3.2. Efectos en el endometrio .....	28
4.3.2. Esmya y embarazo .....	29
4.3.4. Alerta de seguridad de la AEMPS .....	31
4.4. Coste del tratamiento con acetato de ulipristal.....	32

5. <i>Discusión</i> .....	33
6. <i>Conclusiones</i> .....	34
7. <i>Bibliografía</i> .....	36

Los leiomiomas uterinos, dada su alta prevalencia en las mujeres en edad fértil, representan una carga significativa no solo para el sistema sanitario, sino también para las propias pacientes que ven tanto su calidad de vida como su productividad y desarrollo personal y profesional disminuidos (1). En España, al igual que en el resto de países de Europa, la histerectomía sigue siendo el tratamiento quirúrgico más usado (2), con las complicaciones que una cirugía como esta conlleva.

En la última década, el descubrimiento del rol de la progesterona en la patogénesis de estos tumores ha llevado a investigar una posible terapia médica con SPRMs (moduladores selectivos de los receptores de progesterona), como es el acetato de ulipristal (Esmya®). Distintos trabajos han evaluado la eficacia de este tratamiento inclinándolo la balanza hacia un manejo más conservador de estos tumores. La instauración de este tratamiento en el manejo de los miomas supondría una disminución en el número de intervenciones quirúrgicas y de morbimortalidad.

Por ello, he considerado de gran interés centrar el trabajo de fin de grado en realizar una revisión bibliográfica sobre el tratamiento médico con acetato de ulipristal en el manejo de los miomas uterinos.

## **1. INTRODUCCIÓN**

Los miomas uterinos (MU), o leiomiomas, son tumores monoclonales benignos que surgen a partir de las células del músculo liso del útero, el miometrio; contienen, además, gran cantidad de matriz extracelular con colágeno, proteoglicanos y fibronectina. Estos son los tumores sólidos pélvicos más frecuentes en la mujer: se estima que el 70% de las mujeres desarrollará algún mioma en su vida, siendo su prevalencia mayor durante los años reproductivos y aumentando esta con la edad (3). Aun así, es difícil determinar su prevalencia exacta ya que los estudios que se han llevado a cabo se han hecho en mujeres sintomáticas a las que se les ha hecho una histerectomía (3).

### **1.1. PATOGENIA DE LOS MIOMAS**

Aunque su etiología es probablemente multifactorial, se han investigado diferentes factores que pueden causar la transformación de miocitos normales a miocitos

anormales, cuya expansión clonal es la que, en el futuro, dará como resultado un mioma (4). Estos factores, por tanto, son la clave del tratamiento de estos tumores.

Por un lado, la genética: el 60% de los MU tiene un cariotipo anormal, con trisomías del 12, translocaciones entre los cromosomas 12 y 14, deleciones del 7q, 3q y 1p, y reordenamientos del 6p, 10q y 13q. La cromotripsis, fenómeno en el cual se producen múltiples reordenamientos cromosómicos, es también frecuente en los leiomiomas. Por último, algunas mutaciones puntuales en genes reguladores juegan un papel fundamental en el inicio de estos tumores: *mediator complex subunit 12* (MED12), la vía de señalización WNT/ $\beta$  catenina, el gen supresor de tumores REST y la activación de la vía mTOR. Asimismo, se ha visto que hay predisposición familiar para desarrollar MU.

Las hormonas son, por supuesto, muy importantes en la patogénesis de los leiomiomas, aunque la relación es compleja y depende, en el caso de los esteroides exógenos, del compuesto, la duración de la exposición, la forma farmacéutica, etc., y en el caso de los endógenos depende también de la regularidad del ciclo menstrual.

En cuanto a los estrógenos, los leiomiomas tienen una respuesta a estos parecida a la del miometrio normal durante la gestación y el parto; además, la aromatasa, enzima encargada de la conversión de la testosterona en estrógenos, se encuentra aumentada en estos tumores, al igual que el receptor  $\alpha$  para los estrógenos. Es importante recalcar que el rol más importante que cumplen los estrógenos en la patogenia de los miomas es el de incrementar la sensibilidad del tejido a la progesterona, ya que promueven la expresión del receptor de progesterona (5,6).

En el caso de la progesterona, se ha visto que sus receptores también están aumentados en los leiomiomas, y actualmente se cree que gracias a estos se inhibe la apoptosis induciendo el factor antiapoptótico Bcl2. Además, dado que regula el depósito de colágeno, la proliferación y apoptosis de la matriz extracelular, causa también las alteraciones que suceden en esta (6).

Las alteraciones vasculares también son parte importante de la patogénesis de los leiomiomas: el útero con miomas tiene un mayor número de arteriolas, vénulas, ectasia venular y factores de crecimiento angiogénicos (FGF-2). Teniendo esto en

cuenta, existe la hipótesis de que la hipoxia causa la transformación a miocito alterado y, subsecuentemente, a leiomioma.

Como he señalado anteriormente, los leiomiomas son ricos en matriz extracelular, que también se encuentra alterada en ciertos aspectos: el mRNA y la proteína que regulan ciertos componentes de esta matriz se encuentran aumentados, en particular el colágeno tipo I y III; la expresión de la dermatopontina, proteína que se une al colágeno, está disminuida (al igual que en las cicatrices queloides) y los factores fibróticos TGF-beta (*transforming growth factor beta*) y GM-CSF (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*) están aumentados.

## 1.2. FACTORES DE RIESGO

Se han descrito diferentes factores de riesgo relacionados con la aparición de los miomas (3,7–9):

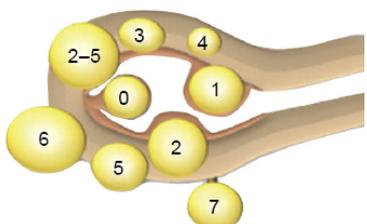
- La raza: las mujeres de raza negra presentan un riesgo 2-3 veces mayor a las de raza blanca de presentar miomas. Además, en estas mujeres los tumores tienen más tendencia a dar clínica y a una edad más temprana que en las mujeres blancas. Las mujeres negras también son más proclives a necesitar histerectomía y suelen llegar a esta más jóvenes, con un útero de mayor tamaño y anemias más severas.
- Número de gestaciones: cuantos más embarazos, menor riesgo. Asimismo, retrasar el primer embarazo hasta la tercera década ha mostrado aumentar el riesgo.
- La menarquía precoz: una menarquia antes de los 10 años, se asocia a un riesgo aumentado de desarrollar MU.
- La dieta y ciertos hábitos: un consumo significativo de carne roja, alimentos de índice glucémico alto, alcohol (especialmente la cerveza) y el déficit de vitamina D están relacionados con un riesgo aumentado de MU.

No se ha demostrado que los anticonceptivos hormonales orales produzcan un aumento en el tamaño de los miomas, por lo que no están contraindicados en estas mujeres.

### 1.3. CLASIFICACIÓN

Aunque la SEGO describe diferentes métodos para clasificar los miomas uterinos (según localización en miometrio, Wamsteker, Lasmar, STEPW, etc), la más empleada hoy día es la de la FIGO (Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia), ya que permite una amplia descripción del mioma de acuerdo a su distribución en el órgano (Figura 1) (8).

Tabla 1. Clasificación de la FIGO de los miomas uterinos (10).

	<b>Submucosos</b>	0	Intracavitario y pedunculado
		1	<50% intramural
		2	≥50% intramural
	<b>Otros</b>	3	Contacta con endometrio, 100% intramural
		4	Intramural
		5	Subseroso ≥50% intramural
		6	Subseroso >50% intramural
		7	Subseroso pedunculado
<b>Leiomiomas híbridos (afectan endometrio y serosa a la vez)</b>	8	Otro (cervical, por ejemplo)	
	2-5	2 números separados por un guion, el primero se refiere a la relación con el endometrio y el segundo a la relación con la serosa. Ejemplo: 2-5 Submucoso y subseroso, con menos de la mitad del diámetro en la cavidad endometrial y peritoneal, respectivamente.	

Para ello, esta clasificación emplea un sistema numérico del 0 al 8 mediante el cual describe la relación de la masa respecto al endometrio y la serosa (10). Así, como se ve en la figura 1, aquellos miomas pedunculados localizados en la submucosa y que se encuentran en su totalidad dentro de la cavidad uterina (sin interiorizarse en pared miometrial) corresponden al tipo 0, mientras que el tipo 1 implica que más del 50%

del mioma se encuentra en cavidad y el tipo 2 que más del 50% del mioma estaría interiorizado en el miometrio. Los de tipo 3 son completamente intramurales pero contactan con el endometrio y los de tipo 4 son intramurales puros (sin contactar con el endometrio ni con la serosa). Los tipos 5 y 6 son miomas subserosos que tienen más o menos del 50% de su masa en el miometrio, respectivamente, y el tipo 7 es aquel mioma subseroso y pediculado. Por último, el 8 corresponde a otro tipo de miomas que no tienen relación con la pared uterina, como los cervicales, por ejemplo.

Esta clasificación también contempla miomas híbridos, que tienen estrecha relación con ambos, endometrio y serosa, y se describen mediante dos números, el primero en relación al endometrio, y el segundo, a la serosa.

#### **1.4. PRESENTACIÓN CLÍNICA DE LOS MIOMAS UTERINOS**

La mayoría de los miomas uterinos son asintomáticos. No obstante, cuando los miomas son sintomáticos producen una serie de síntomas que describiré a continuación. La aparición de estos síntomas estará en íntima relación con la localización y el tamaño del mioma:

- Sangrado uterino anormal: este es el síntoma más frecuente en las mujeres con miomas sintomáticos. El sangrado prolongado o abundante (hipermenorrea) es el patrón de sangrado más comúnmente asociado, aunque no existe un patrón típico. Habitualmente los miomas que producen alteración del sangrado son aquellos que deforman la cavidad endometrial (miomas submucosos tipos 0, 1 y 2) y miomas que aun no deformando la cavidad endometrial están en contacto con el endometrio (miomas tipo 3). Como consecuencia, las mujeres suelen sufrir anemia ferropénica.
- Presión pélvica y dolor: estos incluyen la sensación de presión pélvica, la más frecuente, el dolor menstrual, dispareunia, dolor agudo por torsión o degradación, y síntomas por compresión de estructuras vecinas como la vejiga (alteraciones en la frecuencia urinaria y el vaciamiento e, incluso, hidronefrosis), el recto (estreñimiento y tenesmo) y la vena cava, ocasionando un aumento del riesgo tromboembólico. Los miomas que suelen producir este

tipo de sintomatología son los miomas de gran tamaño o miomas de menor tamaño en localizaciones concretas (1/3 inferior uterino, Douglas...).

- Esterilidad: aunque se estima que la incidencia de población infértil con miomas es del 5-10% se cree que solo un 1-2% de las causas de esterilidad es debida a los miomas (11). Distintas revisiones sistemáticas afirman que los miomas tienen un efecto negativo sobre la fertilidad disminuyendo la tasa clínica de embarazos, la tasa de implantación de gestación espontánea y aumentando la de abortos espontáneos (12). No obstante, no todos los miomas están relacionados negativamente con la fertilidad, ni los que sí están, lo están de la misma manera y con la misma intensidad. A día de hoy, parece que el factor determinante es la localización del mioma. Existe cierto consenso, basado en la evidencia, en decir que los miomas subserosos no afectan a la fertilidad y que los miomas que deforman cavidad (submucosos), en cambio, sí. Donde parece existir una mayor controversia es en determinar la asociación entre los miomas intramurales que no deforman cavidad y la fertilidad.
- Complicaciones obstétricas: durante el embarazo se ha descrito el aumento del tamaño de los miomas sobre todo en el primer trimestre, manteniéndose o reduciéndose al final y en el puerperio. La mayoría de mujeres embarazadas con leiomiomas no sufren ninguna complicación. Aun así, en las pacientes que presentan síntomas, el dolor suele ser el síntoma más frecuente, sobre todo en el caso de tumores de más de 5 cm. Igualmente, en algunos casos puede haber complicaciones, siendo la más frecuente la degeneración dolorosa; las otras cuyo riesgo aumentan estos tumores son los abortos, prematuridad, sangrado durante el embarazo, desprendimiento de placenta, presentaciones anómalas del feto, trabajo de parto prolongado y/o complicado (taquisistolia), necesidad de cesárea y hemorragia postparto (13).
- Síntomas infrecuentes:
  - Prolapso del mioma: es infrecuente, pero puede suceder con leiomiomas submucosos que protruyen a través del cérvix y se

presentan clínicamente como una masa sangrante y posiblemente ulcerada o, incluso, infectada.

- También son raros los miomas que secretan hormonas de forma ectópica y causan diferentes síntomas y signos debido a ello: policitemia por producción autónoma de eritropoyetina, hipercalcemia por producción autónoma de PTH e hiperprolactinemia.
- Pseudosíndrome de Meigs: es el caso de un tumor pélvico de origen no ovárico, el mioma, por ejemplo, que se presenta con ascitis y derrame pleural asociado.
- Leiomioma benigno metastatizante: miomas uterinos que desarrollan a su vez un crecimiento fuera del útero, principalmente en el pulmón.
- Leiomiomatosis intravenosa: mioma uterino con extensión dentro de los canales venosos.
- Leiomiomatosis uterina difusa: es una entidad muy rara en la que casi la totalidad del miometrio uterino se ve reemplazada por nódulos confluentes, como pequeños miomas que se mezclan entre sí, pero sin la característica cápsula (14).

## 1.5. DIAGNÓSTICO

### 1.5.1. Técnicas de diagnóstico

Para hacer el diagnóstico de miomas, la exploración ginecológica (tacto bimanual) sigue siendo de gran utilidad, aunque las técnicas complementarias actuales sean muy precisas en el diagnóstico. La valoración del tamaño, consistencia, movilidad y forma uterinas y la asociación del dolor y la palpación dan una idea inicial del proceso que puede padecer la paciente.

Las técnicas complementarias más utilizadas incluyen:

- Ecografía transvaginal: la ecografía transvaginal es una prueba con una sensibilidad muy alta (95-100%) para detectar miomas en úteros inferiores a 10 semanas de gestación, por ello es el *gold standard*. Además, el Doppler nos permite valorar la vascularización de los miomas. La ecografía

transvaginal es válida también para el diagnóstico de los miomas submucosos e intramurales que protruyen en cavidad. No obstante, en ocasiones, la prueba se puede completar con la inyección de suero salino intracavitario (histerosonografía) con el objetivo de visualizar con mayor definición dichos miomas.

Además de identificar el mioma, la ecografía permite también valorar una posible hidronefrosis por compresión, lo que la hace una técnica extremadamente útil en estos tumores.

La imagen ecográfica sugestiva de leiomioma es la que tiene estas características (15):

- Masa esférica de más de 1 cm.
  - Masa que distorsiona el miometrio adyacente.
  - La masa es ecogénica.
- RM: aunque la resonancia magnética con gadolinio es la más efectiva para ver múltiples miomas, si los hubiera, y diferenciar los miomas de otras entidades (adenomiosis y sarcoma, por ejemplo), se suele dejar para el planteamiento de intervenciones complicadas o en caso de duda, y no para el diagnóstico inicial.

La RM con difusión puede ayudar en el diagnóstico diferencial con leiomiosarcoma.

- Histeroscopia: es una técnica diagnóstica y terapéutica en el caso de los miomas submucosos. Puede resultar necesaria para diferenciar miomas intracavitarios y grandes pólipos endometriales (7).

Ante la sospecha de mioma como causa de sangrado abundante, o su confirmación diagnóstica, se realizará también un hemograma para evaluar la concentración de hemoglobina y caracterizar una posible anemia.

En cualquier paciente con miomas que refieren sangrado anormal hay que descartar patología endometrial mediante biopsia con cánula de Cornier (9).

### 1.5.2. Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de los leiomiomas uterinos se hará principalmente con las siguientes entidades (9,15):

- Embarazo.
- Adenomiosis.
- Leiomiosarcoma uterino, sobre todo en mujeres postmenopáusicas con clínica de dolor o sangrado de reciente aparición, relacionado a miomas preexistentes o nuevos.
- Cáncer endometrial.
- Patología ovárica, como fibromas o neoplasias malignas epiteliales.

## 1.6. TRATAMIENTO

Para el tratamiento de estos tumores tenemos diferentes opciones entre las que escogeremos teniendo en cuenta siempre la situación y el deseo de la paciente.

Es necesario decir que los miomas asintomáticos, por normal general, pueden recibir únicamente seguimiento y no es necesario realizar ninguna intervención. Entre estos tumores asintomáticos, aquellos que no poseen vascularización intramiomatosa o perimiomatosa no necesitan ningún tipo de seguimiento (9).

Por último, hay que tener en cuenta que en las mujeres sintomáticas el objetivo del tratamiento es el control de los síntomas.

### 1.6.1. Tratamiento médico

Los objetivos del tratamiento médico son, por un lado, aliviar la sintomatología de las pacientes y, por el otro, posponer o incluso evitar una intervención quirúrgica (7).

#### 1.6.1.1. Tratamiento no hormonal

El tratamiento no hormonal consiste en diferentes grupos farmacológicos que escogeremos dependiendo de la clínica predominante que presente la paciente:

- AINEs: se usarán para aliviar la dismenorrea.
- Antifibrinolíticos: el más usado es el ácido tranexámico y ha mostrado ser eficaz en el control del sangrado menstrual abundante relacionado con miomas. Se aconseja su uso durante tres o cuatro días por mes (8).

### 1.6.1.2. Tratamiento hormonal

En este apartado contamos con numerosas alternativas:

- **Anticonceptivos hormonales orales combinados o solo con gestágenos:** pueden ser útiles para el control del sangrado abundante; además, parece haber evidencia de que los combinados se relacionan a la disminución del riesgo de leiomiomas (16).
- **DIU liberador de levonorgestrel:** hay evidencia de que las mujeres con leiomiomas y sangrado excesivo logran gracias a este tratamiento una menor pérdida de sangre y mejoría de la hemoglobina, hematocrito y ferritina (9). Aun así, la presencia de miomas intracavitarios que puedan ser resecaados histeroscópicamente es una contraindicación relativa para el uso del dispositivo (16).
- **Fármacos androgénicos (9,16):** en este grupo tenemos dos fármacos, danazol y gestrinona. El primero inhibe la secreción de gonadotropina en la hipófisis y el endometrio autólogo; en los miomas, puede controlar la anemia, pero no parece que reduzca el volumen uterino, y sus efectos secundarios son numerosos y frecuentes (aumento de peso, calambres, acné, hirsutismo...). La gestrinona sí reduce el volumen uterino y además induce amenorrea en estas pacientes. Aun así, dichos fármacos no se usan frecuentemente en esta patología.
- **Inhibidores de la aromatasa:** hay evidencia de que reducen el volumen de los miomas sintomáticos y también los síntomas, pero más estudios son necesarios (9,16).
- **Agonistas de la GnRH:** son la terapia médica más efectiva para los miomas uterinos e inducen una menopausia iatrogénica; consiguen en la mayoría de pacientes la amenorrea, mejoría de la anemia y una reducción significativa del 30-60% del tamaño uterino (16). Tienen importantes efectos secundarios resultantes de la menopausia inducida: sofocos, sequedad vaginal, pérdida de la masa ósea, mialgias y artralgias, etc. Dado que el efecto positivo sobre el mioma desaparece rápidamente tras suspender el tratamiento, se usan de tres

a seis meses previos al tratamiento quirúrgico junto con un suplemento de hierro con el objetivo de reducir el volumen del tumor y mejorar la anemia para facilitar la intervención. El más usado es el acetato de leuprolide.

- **Antagonistas de la GnRH:** aunque sus efectos son parecidos a los de los agonistas, más estudios son necesarios. Su uso no está contraindicado durante las técnicas de reproducción asistida en pacientes con miomas (9).
- **Moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM):** actualmente, hay pocos estudios que describan el efecto del raloxifeno en los miomas, aunque algunos indican que reducen su volumen (16). Por lo tanto, no están indicados en esta patología.
- **Moduladores selectivos de los receptores de progesterona (SPRM):** se administran vía oral y tienen mínimos efectos secundarios. En este grupo encontramos dos fármacos:
  - Acetato de ulipristal: es el tratamiento más novedoso en esta patología. Este modulador selectivo de los receptores de progesterona (SPRM, *selective progesterone-receptor modulator*) actúa sobre dichos receptores en el tejido del miometrio y el endometrio e inhibe la ovulación sin causar grandes alteraciones en los niveles de estradiol y la actividad antiglucocorticoide (17), y dado que mantiene los niveles de FSH, no provoca efectos vasomotores en las pacientes.
  - Mifepristona: también reducen el volumen uterino, alivian los síntomas y se relacionan a una mejoría de la calidad de vida de las pacientes, pero no está aprobada por la FDA para el tratamiento de miomas uterinos.

#### 1.6.2. Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico de los miomas uterinos tiene dos indicaciones (16):

- Miomas sintomáticos: sangrado abundante o presión pélvica o dolor.
- Infertilidad o abortos espontáneos recurrentes.

Como en el anterior apartado, aquí las opciones son múltiples.

### 1.6.2.1. Histerectomía

Continúa siendo el tratamiento más usado y, a su vez, los miomas uterinos son la indicación más frecuente para realizar esta intervención.

Sus principales indicaciones son mujeres con hemorragia aguda que no cesa con otras terapias, mujeres que tienen su deseo genésico cumplido y tienen riesgo de otras patologías (endometriosis, CIN, adenomiosis...), fallo de otras alternativas terapéuticas y aquellas que la desean (16).

Sus principales ventajas son que acaba definitivamente con la clínica y evita las recurrencias. Aun así, teniendo en cuenta su carácter invasivo, se ha de escoger adecuadamente a la paciente candidata para que las complicaciones no superen los beneficios de la intervención.

La histerectomía por vía vaginal ha demostrado ser menos invasiva que la vía abdominal (laparoscopia y laparotomía) y dentro de la vía abdominal la laparoscopia menos invasiva que la laparotomía. No obstante, a pesar de que se recomiende la vía vaginal para una histerectomía por ser más barata y menos invasiva, la edad media de las pacientes que se intervienen por útero miomatoso y el propio tamaño uterino convierten la vía laparoscópica en la vía más empleada.

### 1.6.2.2. Miomectomía

Será el tratamiento quirúrgico de elección para las mujeres con síntomas que desean tener hijos o las que quieren conservar su útero.

Acaba con los síntomas de forma eficaz, pero al dejar útero íntegro, hay riesgo de recidivas y más miomas.

Puede ser abdominal, por laparoscopia o laparotomía, que se escogerá dependiendo del tamaño, localización y experiencia de la cirujana.

La vía vaginal mediante histeroscopia es de elección en los tipos 0 y I y en los de tipo II de hasta 4 cm (9), y se recomienda enuclearlos de su capsula previamente a la resección, en consulta, por ejemplo, ya que esta técnica ha demostrado mejores resultados en la fertilidad (8).

#### 1.6.2.3. Ablación endometrial

Es una opción en las mujeres que han completado su deseo genésico.

Se realiza con balón térmico ya que tiene una tasa más elevada de éxitos que con asa (9).

#### 1.6.2.4. Miolisis

Esta técnica destruye el mioma vía laparoscópica usando crioterapia, termocoagulación, radiofrecuencia o láser NdYAG.

Su principal limitación es que no se puede hacer un estudio histopatológico de la pieza.

#### 1.6.2.5. Oclusión de la arteria uterina

Se puede hacer por vía vaginal o laparoscópica mediante endoclips o coagulación vascular.

Es menos eficaz que la embolización de la arteria uterina (7,16).

#### 1.6.3. Radiología Intervencionista

La embolización de la arteria uterina es una técnica que induce necrosis isquémica en el mioma mientras que el miometrio sano se revasculariza. Para ello, reduce el flujo sanguíneo bilateral del tumor. Es muy eficaz, pero el riesgo de reintervención es alto (7,8).

Puede realizarse en mujeres premenopáusicas con síntomas que quieren conservar su útero pero que han cumplido su deseo genésico, ya que no hay suficiente literatura que demuestre su seguridad en cuanto a embarazos posteriores.

#### 1.6.4. Tratamiento con ultrasonido de alta intensidad focalizado guiado por resonancia magnética (MRgFUS) o ecografía (US-gFUS)

Esta técnica es mínimamente invasiva (sólo necesita una sonda vesical y una vía periférica) y utiliza ultrasonidos de alta intensidad que se focalizan en un punto, el mioma, induciendo así la necrosis del tumor, mientras que el daño al tejido colindante es mínimo (7,9). Sus principales limitaciones son que pocas pacientes cumplen los criterios para recibir este tratamiento, su efecto en la fertilidad es

incierto y es cara (7); por eso, su uso está indicado en mujeres premenopáusicas y sintomáticas sin deseo genésico.

### **1.7. ACETATO DE ULIPRISTAL**

El acetato de ulipristal es un modulador selectivo del receptor de progesterona y, junto a otros fármacos, conforma el grupo de ligandos de dicho receptor que tienen un efecto mixto, agonista o antagonista, en determinados órganos (18).

Este grupo farmacológico actualmente cuenta con diferentes indicaciones en ginecología: contracepción de emergencia, interrupción del embarazo, síndrome premenstrual y reproducción asistida.

#### **1.7.1. Farmacodinamia y mecanismo de acción**

El acetato de ulipristal, o 17a-acetoxi-11b-[4-N,N-dimetiaminofenil]-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona, se une a los receptores de progesterona A y B con gran afinidad (19). Su efecto a nivel tisular es mixto, agonista y antagonista, y se da principalmente en el útero, cérvix, ovarios e hipotálamo (Figura 1).

Por un lado, el acetato de ulipristal aumenta la apoptosis y disminuye la proliferación celular mediante diferentes vías (18): aumento de la actividad de la fosfatasa alcalina, aumento de la expresión de la caspasa-3, disminución de la expresión de Bcl-2 y TNF- $\alpha$ , activación del ligando TRIAL e inducción de estrés en el retículo endoplasmático.

Por otro lado, el acetato de ulipristal es capaz de disminuir selectivamente la expresión de diferentes moléculas pertenecientes al sistema del factor de crecimiento transformador  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) llamado A Activina (19): la INHBA (Inhibina BA), FST (Folistatina), ActRIIB (Receptor de Activina tipo II  $\beta$ ) y la propia A Activina. Estos se encuentran sobreexpresados en las células miomatosas y se sabe tienen un efecto citostático en los miocitos sanos, a la vez que aumentan la expresión de factores angiogénicos y de fibronectina en los miocitos del mioma, por lo que se deduce que cumplen un papel fibrótico y modulador de la angiogénesis en la patogenia de estos.

Por lo tanto, el efecto inhibitor sobre la A Activina se traduce en una reducción de la fibronectina y VEGF (*Vascular Endotelial Growth Factor*), y, en consecuencia, una

reducción de la matriz extracelular del tumor y de la vascularización respectivamente.

Mediante ese efecto selectivo sobre dichas moléculas, el acetato de ulipristal no ejercería efecto sobre el miometrio sano.

Finalmente, este SPRM aumenta el cociente de los receptores de progesterona A y B (PR-A/PR-B), ya que disminuye la expresión de la isoforma B e incrementa la de la isoforma A; así, inhibe los efectos mediados por esta hormona (18).



**Figura 1. Esquema de las dianas y mecanismos de acción del acetato de ulipristal.**

### 1.7.2. Farmacocinética y posología

El acetato de ulipristal tiene buena biodisponibilidad por vía oral y logra concentraciones máximas 1h tras la ingesta (18)(20). Tiene una vida media de 35 a 43 h, por lo que la administración puede ser una vez al día. Su absorción por vía oral es dependiente del pH, pero la ingesta con alimentos, sales ferrosas, o en ayunas no la modifican.

En cuanto al metabolismo, se realiza en el hígado mediante el citocromo CYP3A4 y el proceso de N-desmetilación. Esto da lugar a sus principales metabolitos: ulipristal N-monodesmetilado y ulipristal N-didesmetilado. Por esto, ha de tenerse en cuenta el uso concomitante de inductores (rifampicina, fenitoína y fenobarbital) e inhibidores (ketoconazol) de este citocromo.

El fármaco se excreta en heces, mayoritariamente, y solo un 10% vía renal.

Es importante enfatizar que el acetato de ulipristal está contraindicado en el embarazo, y no es un método anticonceptivo, por lo que los métodos de barrera son necesarios.

La dosis comercializada es de 5 mg de acetato de ulipristal. El tratamiento consiste en una pastilla diaria durante ciclos de tratamiento de hasta 3 meses de duración y debe iniciarse cuando se ha producido la menstruación: el primer ciclo ha de empezarse durante la primera semana de esta. Los siguientes ciclos se comenzarán durante la primera semana de la segunda menstruación siguiente a la finalización del ciclo previo, siendo el máximo 4 ciclos de tratamiento (20).

En caso de que a la paciente se le olvide tomar una pastilla, deberá tomarla lo antes posible, pero si han pasado más de 12 horas, no tiene que tomar la dosis, sino reanudar la pauta habitual.

## **2. OBJETIVOS**

Los objetivos de este trabajo son los siguientes:

1. Realizar una revisión de la literatura médica sobre el acetato de ulipristal y las posibilidades que este ofrece en el manejo conservador de los leiomiomas uterinos en dos modalidades de tratamiento:
  - a. Tratamiento prequirúrgico.
  - b. Tratamiento crónico intermitente.
2. Describir los efectos secundarios y evaluar la repercusión del tratamiento sobre la fertilidad.
3. Evaluar el coste del fármaco en Europa.

### **3. MATERIAL Y MÉTODOS**

Para seleccionar los artículos en los que he basado este trabajo, en primer lugar, utilicé las bases de datos por materias que nos proporciona la biblioteca de la universidad: PubMed, MEDLINE y Ovid. También realicé búsquedas en sitios especializados en medicina basada en la evidencia, como UpToDate y DynaMed Plus. A su vez, la búsqueda bibliográfica fue dividida en dos tiempos.

En un primer tiempo, y para poder desarrollar la introducción de este trabajo, realicé una búsqueda bibliográfica centrada en conocer las características de los miomas. Para ello, inicié una búsqueda general sobre los miomas en UpToDate y DynaMed, utilizando los términos de búsqueda y MeSH “*uterine fibroids*” y “*uterine leiomyomas*” consiguiendo así información actualizada y revisada por sus profesionales sobre la epidemiología, patogénesis, clínica, diagnóstico y actuales opciones de tratamiento de los miomas uterinos. En UpToDate, además, encontré información más detallada sobre el efecto de estos tumores en la fertilidad y el embarazo. También utilicé las bases de datos PubMed y MEDLINE, y guías clínicas como la de la SEGO, ACOG y la SOGC.

En un segundo tiempo, y con el objetivo de desarrollar los resultados y conclusiones de este trabajo, realicé una búsqueda bibliográfica sobre el tratamiento del acetato de ulipristal en el manejo de los miomas uterinos. Para ello hice una búsqueda más específica en estas bases de datos utilizando los términos de búsqueda “*ulipristal acetate AND mechanism*”, “*ulipristal acetate AND uterine leiomyomas*”, “*ulipristal acetate AND pregnancy*”, “*ulipristal acetate AND cost*” y “*ulipristal acetate AND endometrium*”. Así, seleccioné diferentes artículos entre el periodo de 2012 y 2017: 4 ensayos clínicos randomizados y aleatorizados, un estudio observacional prospectivo, un estudio observacional retrospectivo, 2 revisiones sistemáticas, 2 estudios de impacto económico y 2 artículos de carácter informativo.

### **4. RESULTADOS**

#### **4.1. EVIDENCIA CIENTÍFICA**

El tratamiento con acetato de ulipristal en el manejo conservador de los miomas ha sido estudiado por distintos autores a lo largo de estos últimos años.

La efectividad del acetato de ulipristal como tratamiento prequirúrgico en las mujeres que van a ser intervenidas ha sido demostrada tras la realización de dos ensayos clínicos, PEARL I y PEARL II (17,21).

El estudio PEARL I (17), de grupos paralelos y doble ciego, comparó la eficacia del AU frente a placebo usando dosis diferentes del fármaco, 5 mg y 10 mg, durante 13 semanas previamente al tratamiento quirúrgico; para ello, incluyó 144 mujeres de 18 a 50 años con un PBAC (*pictorial blood-loss assesment chart*) de más de 100 durante los días 1 a 8 de la menstruación, anemia con hemoglobina de 10,2 g/dL sin macrocitosis, tamaño uterino de 16 semanas de gestación o menos (por lo menos un tumor de 3 cm o más de diámetro, y con ningún tumor de más de 10 cm) y con un IMC de 18 a 40 kg/m<sup>2</sup>. La dosis de 5mg consiguió la reducción del sangrado menstrual en el 91% de las mujeres y la de 10 mg lo hizo en el 92% de los casos, mientras que el placebo sólo lo consiguió el 19% de las mujeres, siendo estos resultados significativos. Ambas dosis consiguieron también una reducción estadísticamente significativa del al menos un 25% en el volumen de los miomas. Cabe decir, también, que en este ensayo se observó una mejora significativa en los niveles de hemoglobina y hematocrito.

El estudio PEARL II (21), un ensayo randomizado, de grupo paralelos y doble simulación, comparó el AU (dosis de 5 mg y 10 mg) frente al leuprolide (fármaco empleado hasta ahora como tratamiento prequirúrgico en el tratamiento de los miomas), en un total de 204 mujeres de 18-50 años con un IMC de 18-40 kg/m<sup>2</sup>, hipermenorrea debido a miomas, al menos un mioma de 3 o más cm de diámetro (y ninguno de más de 10) y un tamaño uterino de 16 semanas de gestación máximo. La intervención duró 13 semanas antes de la cirugía. Así, consiguió resultados significativos en el control del sangrado: la dosis de 5 mg el 90%, la de 10 mg 98%, frente a uno 89% del leuprolide. Así, según este estudio, se vio la no inferioridad de ambas dosis de AU frente a leuprolide, y, a su vez, la superioridad de la dosis de 10 mg frente a leuprolide. En cuanto a objetivos secundarios, se vio que el AU consiguió de forma más rápida que leuprolide el control del sangrado, y ambos fármacos consiguieron reducciones considerables en el volumen de los miomas. Es importante añadir que en este ensayo se vio que en las mujeres que no recibieron tratamiento quirúrgico posteriormente, la disminución del volumen del mioma

conseguida por el AU se mantuvo durante más tiempo que en el caso del leuprolide (6 meses el primero, 1 mes el segundo), resultado sin significancia estadística.

Recientemente, en enero 2017 (22), se ha publicado un estudio multicéntrico prospectivo observacional con 73 centros hospitalarios distintos, llamado PREMYA, donde se evaluó la seguridad, la efectividad y la calidad de vida en un total de 1473 pacientes premenopáusicas con miomas sintomáticos que recibieron acetato de ulipristal 5 mg como tratamiento prequirúrgico durante los 3 meses previos a la cirugía. Para ello, las pacientes fueron sometidas a un seguimiento trimestral hasta los 15 meses tras el cese de tratamiento. Estos autores encontraron que tras el tratamiento con acetato de ulipristal durante 3 meses un porcentaje considerable canceló la cirugía (un 61,2%). Un 60,1% de las mujeres refirió una mejoría sintomática y el 87,8% refirió también una gran o moderada mejoría en la percepción del beneficio del tratamiento, sobre todo inmediatamente después de este. Además, se encontró una mejoría en la calidad de vida y el dolor. Estos efectos en la calidad de vida y el dolor se prolongaron durante todo el periodo de revisión.

Otra de las opciones terapéuticas del acetato de ulipristal en el manejo de los miomas evaluadas ha sido el AU como tratamiento intermitente.

El estudio PEARL III (23), un ensayo de doble ciego y controlado con placebo frente a un gestágeno al final de cada tanda de tratamiento con AU, investigó la eficacia del tratamiento intermitente en 4 tandas con AU en una dosis de 10 mg diarios durante 3 meses. Las pacientes eran 209 mujeres premenopáusicas de 18-48 años con al menos un mioma de 3 o más cm de diámetro, y ninguno de más de 10, un tamaño uterino de menos de 16 semanas, IMC de 18-40 kg/m<sup>2</sup> y sangrado menstrual abundante pero regular de ciclos de 22-35 días de duración y niveles de FSH inferiores a 20UI/L. El tratamiento se empezaba los 4 primeros días de la menstruación, y al finalizarlo, dos grupos recibirían o placebo o un gestágeno durante 10 días. Los resultados de este estudio fueron, por un lado, que después de la primera tanda de tratamiento, el 78,5% de las mujeres estaban en amenorrea y la mediana de tiempo para la consecución de esta fueron 3,5 días. Al final de las tandas 2, 3 y 4 el 88,5%, el 88,2 y el 89,7%, respectivamente, se encontraban en amenorrea; los tiempos respectivos para la amenorrea fueron 2, 3 y 3 días. El efecto del gestágeno posterior al AU fueron la

reducción del sangrado durante los periodos sin tratamiento y la recuperación más precoz de la menstruación, aunque el estudio indica que no hay suficiente evidencia para que esta sea la forma estándar de pautar el tratamiento prolongado con AU. En cuanto al volumen de los miomas, después de la cuarta tanda de tratamiento la mediana de la reducción del volumen fue de -72,1% y, en el 58,8% de los casos, fue un efecto mantenido durante al menos 3 meses. En cuanto al dolor y la calidad de vida, se registraron mejoras no significativas comparando con las características base de la población.

El PEARL IV (24), estudio randomizado y de doble ciego, investigó la comparación de AU en dosis diferentes, de 5mg y 10 mg, en 4 tandas de tratamiento de 3 meses de duración cada una, con un intervalo libre de fármaco entre cada tanda. Las pacientes eran 451 mujeres premenopáusicas de 18-50 años, con al menos un mioma de 3 o más cm de diámetro, y ninguno de más de 12, un tamaño uterino de menos de 16 semanas, un PBAC de más de 100, IMC de 18-40 kg/m<sup>2</sup> y ciclos menstruales regulares de 22-35 días de duración y niveles de FSH inferiores a 20UI/L. El tratamiento comenzaba los primeros 4 días de la menstruación y en las siguientes tandas se retomaba con la segunda menstruación del periodo sin tratamiento. Al final de todas las tandas de tratamiento, se vio que había una diferencia significativa en el porcentaje de individuos que conseguía la amenorrea al final del primer tratamiento (71,8% en el grupo de 5mg y, en el de 10 mg, 82,6%), pero no en el resto de periodos de tratamiento. En general, al final de los 4 periodos de tratamiento, el 48,7% en el grupo de 5mg y el 60,5% en el de 10 mg estaba en amenorrea, una diferencia estadísticamente significativa. En los dos grupos se vio una reducción clínicamente significativa de más de 25% del volumen de los miomas más grandes, aumentando la cantidad de mujeres que tuvieron esa reducción con cada periodo de tratamiento, y siendo esta al final de los 4 periodos del 73,5%. La mejoría del dolor en ambos grupos fue conseguida, sin diferencias significativas entre los grupos, y lo mismo sucedió con la calidad de vida.

## 4.2. PROPUESTAS EN EL MANEJO DE LOS MIOMAS UTERINOS

Los resultados tan concluyentes vistos en diferentes ensayos clínicos de alta calidad han llevado a distintas sociedades científicas y guías clínicas a incluir el AU dentro de sus algoritmos terapéuticos.

- La SEGO recomienda el AU en dosis de 5mg como opción terapéutica en estas situaciones (9):
  - En la paciente asintomática en un principio, pero que desarrolla síntomas en una revisión posterior, y cuyo mioma está vascularizado.
  - En la paciente sintomática cuyo síntoma principal es el sangrado, independientemente de su deseo de fertilidad.
  - En la paciente sintomática cuyo síntoma principal es el dolor o presión pélvica.
- La SOGC (*Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada*) recomienda el uso de AU en mujeres premenopáusicas y sintomáticas, cuyos síntomas predominantes sean el sangrado uterino anormal o dolor y presión pélvica, o, incluso, cuando todos estos síntomas están presentes (25).
- La EMA (agencia europea de medicamentos), en una declaración de su posición sobre el manejo de los miomas, concluyó que no hay ningún tratamiento médico que cure permanentemente los miomas, y que, en ese momento, el acetato de ulipristal estaba limitado a su indicación quirúrgica en pacientes sintomáticas con miomas intramurales o subserosos (26).
- En dos revisiones sistemáticas de la Cochrane (27,28), se concluye que la elección de AU sobre el leuprolide, ha de basarse en costes, vía de administración, patologías concomitantes y el perfil de seguridad, ya que la diferencia en su eficacia es mínima.
- La guía NICE (*National institute for health and care excellence*) del año 2016 recomendaba el AU en pacientes con sangrado menstrual abundante y miomas de más de 3 cm de diámetro que además presentaban una

hemoglobina menor a 10,5 g/dL. Sin embargo, durante el desarrollo de este trabajo, y a raíz de un comunicado emitido por la AEMPs, tal y como desarrollaré más adelante, en Febrero del 2018 se ha publicado una nueva actualización de esta guía eliminando la recomendación realizada sobre empleo del AU en el manejo del SMA y miomas (29,30).

Además de guías clínicas, grupos de profesionales médicos también han dado aportes en el manejo de los miomas basados en los aspectos de la práctica clínica.

A continuación, describo al detalle el algoritmo terapéutico propuesto por un grupo médico de un hospital valenciano, publicado en la revista *International Journal of Women's Health*, y que es el que, a mi parecer, se basa más en la evidencia y da indicaciones detalladas de en qué casos se prefiere el AU (8) (Figura 2).

- En la paciente sintomática, miraremos las características de los miomas para ver si son resecables por vía histeroscópica, y, en caso de serlo, la primera opción sería la miomectomía histeroscópica con o sin preparación endometrial o tratamiento con AU previos (en casos de anemia). Este artículo recomienda la intervención dos semanas después de finalizar el tratamiento con AU, cuando se evita la menstruación y es posible una técnica quirúrgica adecuada.
- También hay que tener en cuenta el perfil de la paciente:
  - Mujer en la perimenopausia sin deseo genésico:
    - Si la clínica es leve, se tratará de acuerdo al síntoma predominante:
      - Hipermenorrea: podemos escoger entre ácido tranexámico, gestágenos orales o DIU y anticonceptivos orales.
      - Dolor: los AINEs deberían ser suficiente.

Se realizará una evaluación del tratamiento a los 6 meses.

- En la clínica moderada o severa, o en los casos en los que las opciones anteriores no han sido efectivas, tendremos en cuenta la edad de la paciente, y por supuesto, sus preferencias:
  - $\geq 48$  años: la primera opción será el AU en ciclos intermitentes, que se considera suficiente para alcanzar la menopausia.
  - $\leq 44$  años: la opción preferida es la histerectomía.
    - La miomectomía no es una opción dado su mayor riesgo quirúrgico y de recidiva.
    - Las alternativas son: embolización de la arteria uterina, ablación del mioma o tratamiento intermitente con AU.
- Mujeres con deseo genésico:
  - A corto plazo: habrá algunas que, a pesar de los miomas, intentarán quedarse embarazadas sin tratarlos, y otras que querrán tratarlos antes de intentarlo.
    - En los miomas de tipos 0, 1 y 2: miomectomía histeroscópica.
    - Miomas de tipo 3: propone un tratamiento con AU en 1 o 2 ciclos. Cuando se reduzca el volumen, es posible que las condiciones de la cavidad mejoren para el embarazo.
    - Miomas de tipo 4 y 5: el tratamiento más adecuado es la miomectomía, pero hay que considerar la necesidad de un ciclo preoperatorio de AU, en casos de anemia debido a la hipermenorrea.
    - En úteros con múltiples miomas o cicatrices uterinas, el tratamiento con AU es una opción, y al finalizar el ciclo se reevaluará el caso para ver el progreso.

- A largo plazo: se recomienda retrasar la intervención quirúrgica lo máximo posible hasta el momento más próximo a la gestación. Así, se hará un seguimiento de la clínica y del crecimiento del mioma.
  - Si la clínica requiere tratamiento, los recomendados son el ácido tranexámico, un gestágeno o AU.
  - Si la calidad de vida no es buena, la miomectomía será de elección.
  - Si la paciente es asintomática y no desea concebir hasta dentro de 5 años o más, el AU es una buena opción para la prevención secundaria y para retrasar la intervención quirúrgica.

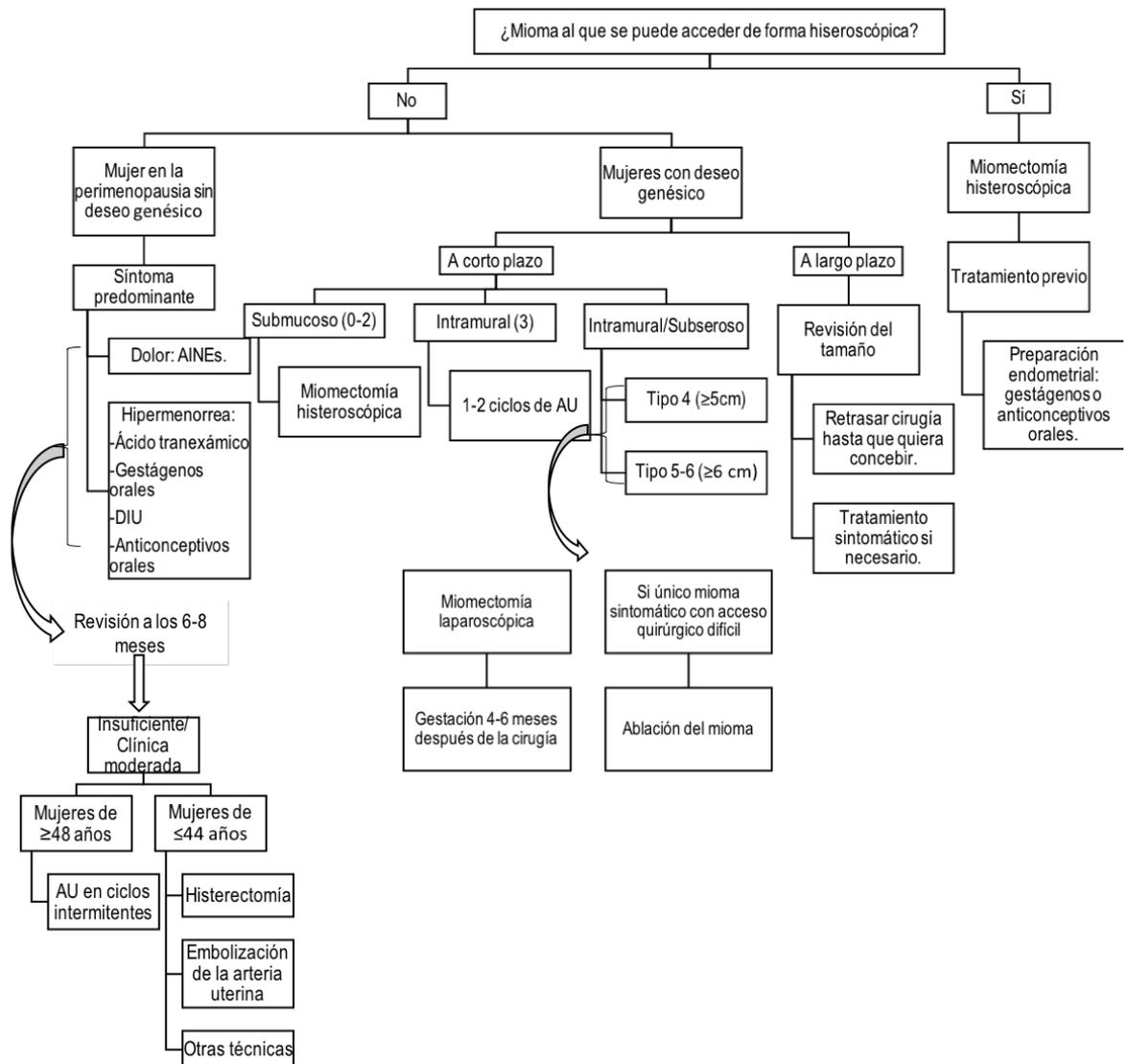


Figura 2. Algoritmo del manejo de los miomas uterinos según Mas et al (8).

En la revista *Fertility and Sterility*, Donnez, el autor de los ensayos clínicos del AU, se replantea el papel actual de la cirugía en el tratamiento de los miomas, y, al final, propone un manejo de acuerdo a la edad de la paciente, la clínica y el tipo de mioma (31). Así, recomienda el uso de AU en mujeres sintomáticas con infertilidad debido al mioma (tipos 1-5), mujeres sintomáticas sin deseo genésico (tipos 2-5) y mujeres sintomáticas de más de 40 años; básicamente, recomienda el AU en cualquier situación. Estas recomendaciones están fundamentadas en la reducción de volumen que produce el mioma, hecho que no ha demostrado tener una correlación clara con la mejora de la sintomatología.

### 4.3. SEGURIDAD Y EFECTOS SECUNDARIOS

#### 4.3.1. Efectos adversos generales

En el estudio que comparaba AU frente a placebo (17), se vio que los efectos adversos más comunes en el grupo AU eran dolor de cabeza y molestias en las mamas, pero no había una diferencia estadísticamente significativa comparando con el grupo que recibió placebo. Hubo también algunos efectos adversos serios en diferentes momentos del estudio: durante el tratamiento, una hemorragia uterina ocurrió en el grupo de 10 mg; al mes posterior a la intervención, 1 caso de hemorragia uterina y 1 de hemorragia ovárica, ambos en el grupo de 5 mg; en el seguimiento posterior (hasta 6 meses después), hubo 1 caso de hemorragia uterina en el grupo de 10 mg. Los niveles de estradiol posterior al tratamiento con AU se mantuvieron en niveles de fase folicular de mujeres premenopáusicas, y se registró menos de un 3% de casos de sofocos. Por último, se vio un aumento de HDL y LDL durante el tratamiento en todos los grupos, pero a lo largo del estudio no se vio ninguna diferencia significativa en la incidencia de función hepática anormal.

En el PEARL II se comparó el perfil de seguridad del AU frente al leuprolide (21): se vio que mientras que el leuprolide dejaba de mediana unos niveles de estradiol postmenopáusicos (92pmol/L) con un 40% de casos de sofocos moderados y severos, ambas dosis de AU, 5 mg y 10 mg, mantenían el estradiol en 234 pmol/L y 222 pmol/L, respectivamente, siendo el porcentaje de casos de sofocos moderados y severos del 11% y 10%. El grupo de leuprolide mostró una elevación mayor estadísticamente significativa del marcador de reabsorción ósea CTX1 en comparación a ambas dosis de AU. También se observó una elevación pasajera del colesterol total en todos los grupos, pero sobre todo en el grupo de leuprolide. En ningún otro efecto adverso registrado (dolor de cabeza, dolor abdominal, náuseas, fatiga...) se vieron diferencias estadísticamente significativas.

Los estudios que analizaron el papel del AU en el tratamiento a largo plazo de los miomas encontraron otros efectos adversos:

- El PEARL III detectó 7 mujeres con efectos adversos severos: 5 sangrados uterinos, un quiste tiroideo y una infección por clamidia. En cuanto a los efectos adversos que surgieron durante el tratamiento, los más frecuentes en

las que cumplieron todas las tandas fueron dolores de cabeza, nasofaringitis, dolor abdominal y sofocos; la incidencia de estos no aumentó con el tiempo y solo 5 mujeres dejaron el fármaco debido a ellos.

- En el PEARL IV (24), los efectos adversos más frecuentes fueron dolor de cabeza y sofocos (menos del 11% de las pacientes), y su frecuencia disminuyó con cada tanda de tratamiento; las molestias mamarias se observaron en menos del 3% de las pacientes y también se vio disminución a medida que se cumplían tandas de tratamiento. De los efectos adversos serios observados, 13 se clasificaron como relacionados con la administración del fármaco, 9 en el grupo de 5mg (5 menorragias, un trastorno bipolar, una expulsión espontánea del mioma, un dolor abdominal y un dolor de espalda) y 4 en el grupo de 10mg (una expulsión parcial del mioma y una espontánea, una necrosis tumoral y una endometriosis). En este estudio además se siguieron detalladamente algunos valores analíticos, sin significancia estadística:
  - Para la AST, 4 y 7 personas tenían valores altos al inicio del estudio en cada grupo, 5 y 10 mg, respectivamente. Al final del estudio, 4 y 6 personas seguían con niveles altos de esta transaminasa.
  - Para la ALT, previo al inicio del estudio, 4 y 2 personas tenían valores altos, y en el control posterior, se vio que 2 y 4 personas la tenían aumentada. Por lo tanto, en el grupo de 10 mg, la cantidad de personas con ALT alterada aumentó.
  - Para la GGT, al inicio del estudio, 14 y 10 personas presentaban una concentración elevada. En el control posterior, fueron 12 y 15 personas las que la tenían aumentada. Por lo tanto, en el grupo de 10 mg, la cantidad de personas con GGT alterada aumentó.
  - En los lípidos, solo se vio aumento durante el estudio de los triglicéridos.

#### 4.3.2. Efectos en el endometrio

Los efectos de los moduladores selectivos del receptor de progesterona en el endometrio uterino, descritos normalmente como una hiperplasia quística, son ampliamente conocidos y han sido muy estudiados (32). Por esto, constituyen un apartado en sí mismos dentro de los efectos adversos.

Los estudios descritos previamente también buscaron estos efectos de forma específica:

- El primero (17), que compara el AU con placebo, observó que, en el grupo de tratamiento activo, el grosor endometrial era de más de 16 mm en la semana 13 pero esta condición revirtió en todos los casos para la semana 38; cambios endometriales no fisiológicos en las biopsias sucedieron con más frecuencia en los grupos de AU, 62% y 57% en el de 5 mg y 10 mg, respectivamente, frente al 6% del grupo placebo. No se vio ningún caso de lesiones malignas o premalignas.
- El PEARL II observó una diferencia estadísticamente significativa entre los 3 grupos que comparaba (21): AU en dos dosis, 5 y 10 mg, y leuprolide, con grosores endometriales de 9,4 mm, 10,7 mm y 5,1 mm, respectivamente. Se vieron también cambios no fisiológicos endometriales en el 58%, 59% y 12% de los grupos de AU 5mg y 10 mg y leuprolide, respectivamente; para la semana 38, la frecuencia de los cambios endometriales descritos era baja y similar en los 3 grupos. Solo se vio un caso de hiperplasia simple, en el grupo de 5mg de AU, y otro en el periodo de seguimiento post-tratamiento en el grupo de leuprolide.
- En la muestra del PREMYA, se registró un aumento del grosor endometrial en el 8,9%, 4,9%, 2,5%, 2,7% y 1,9% de las pacientes en los meses 3, 6, 9, 12 y 15, respectivamente. De las biopsias analizadas durante el estudio, el 1% correspondían a cambios endometriales relacionados a los moduladores del receptor de progesterona, o PAEC, el 0,6% eran de hiperplasia sin atipias y el 0,1% se diagnosticó de adenocarcinoma. Por último, este estudio indica que son necesarias biopsias endometriales antes de iniciar el tratamiento con AU

y que, durante este, también hay que realizar controles del endometrio mediante ecografía o biopsias.

- En el PEARL III (23), el grosor endometrial de las participantes aumentó en el 10% de los casos de forma pasajera, y no se vio ningún caso de hiperplasia o adenocarcinoma. En las biopsias, aparecieron casos de cambios no fisiológicos y de PAEC (en el %25 de las mujeres), pero la mayoría volvió a la normalidad en el último control del estudio. La administración del gestágeno no tuvo impacto en la incidencia de estos cambios. Este estudio también indica que este tipo de cambios se da de forma espontánea en mujeres premenopáusicas, el 10% en la fase de screening del estudio, y que, dado que la incidencia de los PAECs fue similar después de cada ciclo de tratamiento, la dosis acumulada y la duración del tratamiento tampoco afecta la incidencia de estos cambios.
- En el PEARL IV (24), se registró un caso de hiperplasia compleja atípica en el grupo de 5 mg, que más adelante se confirmó era benigna. El resto de casos de hiperplasia observados volvieron a la normalidad durante el tratamiento o la fase de seguimiento. La incidencia de cambios endometriales no fisiológicos fue de 7,8% y 8,4% en los grupos de 5 y 10 mg, respectivamente. La incidencia de estos cambios aumentó con el tratamiento de AU, independientemente de dosis y número de ciclos. De mediana, el grosor endometrial se mantuvo entre 7 y 8 mm, aunque un 7,4% de las participantes registraron un grosor de más 16 mm después del primer ciclo de tratamiento, volviendo a niveles previos al inicio del estudio en los siguientes ciclos.

Revisiones varias han analizados los mismos estudios aquí descritos, e incluso otros, describiendo resultados similares (33,34).

#### 4.3.2. Esmya y embarazo

Dada la relación de los miomas uterinos con la fertilidad, creo que es importante tener en cuenta cómo afecta el tratamiento con AU la fertilidad y posibles embarazos.

Y este tema es el foco de un análisis retrospectivo en una serie de 52 pacientes que participaron en los estudios PEARL II y III (35); el estudio analizó las características de los embarazos conseguidos en estas pacientes que habían recibido tratamientos de AU 5 mg o 10 mg en periodos variables. De las participantes, 21 quisieron quedarse embarazadas, de las cuales 15 lo consiguieron. 6 pacientes no consiguieron el embarazo, pero tenían diversos factores asociados: tres eran mayores de 40 años, una, además, padecía adenomiosis, y otras dos tenían más de 38 años.

Las mujeres que se quedaron embarazadas lo consiguieron en un tiempo relativamente corto, de mediana 10 meses, pero en todos los casos se esperó 3 meses tras finalizar el tratamiento, tanto con AU únicamente como con cirugía.

Las características que observaron en los embarazos conseguidos fueron las siguientes:

- Nacieron 13 bebés sanos.
- Una de las pacientes tomó AU durante 36 días al principio del embarazo inadvertidamente. A su bebé se le diagnosticó in útero riñón ectópico derecho. Nació por cesárea no programada, y su función renal fue normal. Tras analizar el caso, se llegó a la conclusión de que la malformación congénita no fue consecuencia del AU.
- 3 pacientes de etnia africana sufrieron preeclampsia, pero esta no estaba relacionada con el AU, ya que dos tenían HTA previa al tratamiento y dos tenían DM como factor de riesgo. Los 3 bebés nacieron por cesárea.
- De media, la edad gestacional al parto fue de 37 semanas  $\pm$  4 días. Una paciente dio a luz por vía vaginal, 7 por cesárea programada debido a múltiples incisiones en el miometrio, y 4 por cesárea urgente.
- 6 abortos sucedieron, 3 de ellos tras fecundación in vitro.
- No se registró crecimiento de los miomas durante los embarazos, incluso en las mujeres que no recibieron tratamiento quirúrgico, y, en el periodo de seguimiento, no hubo recurrencia de miomas sintomáticos.

#### 4.3.4. Alerta de seguridad de la AEMPS

El día 9 de febrero del 2018, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios publicó una nota de seguridad sobre el Esmya (acetato de ulipristal) en el tratamiento de los miomas uterinos (36), en la que informaba sobre la reevaluación del balance riesgo-beneficio de este fármaco que está llevando a cabo el PRAC (Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia), dada la notificación de casos de daño hepático grave relacionados a este medicamento.

Por esto, y hasta que finalice esta revisión, la AEMPS dio las siguientes recomendaciones para profesionales sanitarios:

- No iniciar nuevos tratamientos con Esmya o nuevos ciclos de tratamiento en aquellas pacientes que hayan finalizado uno.
- En las pacientes actualmente en tratamiento:
  - Monitorizar la función hepática al menos mensualmente durante el tratamiento y entre 2 a 4 semanas después de finalizarlo.
  - Realizar pruebas de función hepática inmediatamente en el caso de aparición de signos o síntomas compatibles con daño hepático.
  - Suspender el tratamiento en el caso de que los valores de transaminasas superen 2 veces el valor superior normal.
  - Informar a las pacientes sobre los posibles síntomas de daño hepático (náuseas, vómitos, dolor en hipocondrio derecho, anorexia, astenia, ictericia) e indicarles que, en caso de aparición, contacten con su médico.

La EMA, Agencia Europea de Medicamentos, publicó un documento con fecha del 9 de febrero del 2018 que aportaba información más pormenorizada de estos casos de fallo hepático (37). En total, se han registrado 51 casos de daño hepático posiblemente relacionados al uso de Esmya, 17 de ellos considerados graves y 34 leves; entre estos, 4 casos acabaron en trasplante hepático y 1 de ellos tuvo un desenlace fatal.

Declaran, además, que el mecanismo mediante el cual el AU puede producir estos graves efectos adversos es desconocido, pero, con la evidencia con la que contamos actualmente, la probabilidad de que sea hepatotoxicidad por fármacos es baja.

A raíz de esta alerta, en febrero del 2018 la guía NICE realizó una modificación en el manejo del sangrado menstrual abundante y miomas uterinos en la que eliminaba la recomendación del empleo del acetato de ulipristal hasta nuevo aviso.

#### **4.4. COSTE DEL TRATAMIENTO CON ACETATO DE ULIPRISTAL**

Los miomas uterinos representan una carga económica significativa en los sistemas sanitarios. Un artículo estadounidense estima el coste que los miomas acarrearán en ese país (38): 34.4 mil millones de dólares americanos, una cifra que supera la del cáncer de mama, colon y ovario. Dentro de esta cifra, están contemplados los costes directos de los miomas uterinos (fármacos, ingresos, intervenciones quirúrgicas...), cuya cifra se estima en 4.1 a 9.4 mil millones de dólares.

Por esto, aunque la eficacia del AU ha sido probada en diferentes ensayos clínicos, la carga económica que el fármaco conlleva en un sistema sanitario es un factor a tener en cuenta en la toma de decisiones.

Un estudio francés, basado en datos observacionales y retrospectivos, analizó el impacto económico del tratamiento de los miomas uterinos con AU de 5mg en el país vecino (39). Los resultados obtenidos fueron, en general, a favor del tratamiento quirúrgico con AU, que del 2013 al 2015 le ahorró al sistema sanitario francés 5 millones de euros, ya que se hicieron 5645 cirugías menos gracias al fármaco; el estudio estima, también, que para el periodo 2016-2019 los ahorros alcanzarán los 13 millones y medio de euros. En el caso del tratamiento intermitente prolongado, también estiman que ahorrará en el periodo 2017-2019 19 millones de euros.

Un análisis de coste e impacto económico neerlandés (40) comparó la carga económica del AU frente al del leuprolide en el tratamiento quirúrgico de los miomas, y encontró que el AU era 2068 € al año más barato que el leuprolide y que, al igual que en el estudio francés, con el AU era posible ahorrar dinero del presupuesto sanitario.

## 5. DISCUSIÓN

El acetato de ulipristal es un fármaco que ha demostrado su eficacia en el tratamiento del sangrado en pacientes con miomas uterinos y anemia. Por un lado, el tratamiento prequirúrgico con acetato de ulipristal de 5 mg ha demostrado ser superior al placebo en disminuir el sangrado uterino, reducir el volumen del mioma y mejorar los niveles de hemoglobina y hematocrito, y no inferior al leuprolide en el control del sangrado y la reducción del volumen del mioma.

Por otro lado, los estudios que evalúan el tratamiento crónico intermitente (23,24) han demostrado que el tratamiento con AU es superior al placebo y que consigue disminuir el sangrado y reducir el volumen de los tumores, efectos que se mantienen en el tiempo. Aunque los resultados en un principio son prometedores, no debemos obviar que la evidencia existente actualmente se limita al uso del fármaco durante tan solo 4 ciclos (un total de 18 meses si contamos con los descansos entre ciclos). Esto limitaría el uso de este tratamiento como “crónico” en pacientes jóvenes que están lejos de entrar en la menopausia. Además, se desconocen los efectos que puede presentar este tratamiento a largo plazo por lo que su indicación por el momento debería realizarse con cautela.

A pesar de que los estudios hayan demostrado que el tratamiento con acetato de ulipristal disminuye significativamente el sangrado en estas pacientes, a día de hoy no hay evidencia suficiente para poder afirmar que este tratamiento sea efectivo para mejorar otro tipo de síntomas relacionados con los miomas como son el dolor y la infertilidad. Ciertamente es que los trabajos publicados PEARL I, II, III y IV (17,21,23,24) consiguen una reducción de volumen significativa del mioma del 25-79%, pero no queda tan claro que la reducción de volumen del mioma secundario al tratamiento tenga una relevancia clínica realmente significativa.

Afirmar que el acetato de ulipristal es un fármaco efectivo para aquellas pacientes que deseen gestación es algo demasiado presuntuoso puesto que el estudio sobre las gestaciones conseguidas posterior al PEARL III (35) tan solo incluyó 52 pacientes de las cuales solo 21 mujeres presentaban deseo genésico y 15 de ellas consiguieron embarazarse.

El acetato de ulipristal, a lo largo de los estudios, ha registrado un bajo número de efectos secundarios, siendo la mayoría de ellos de poca gravedad (cefalea, sofocos, dolor abdominal, etc.). No obstante, tras el comunicado emitido recientemente por la AEMPS, el uso del acetato de ulipristal ha quedado paralizado hasta evaluar si realmente los efectos secundarios registrados severos (insuficiencia hepática) están o no vinculados a este medicamento.

Por todo ello, aunque el beneficio del AU en el sangrado secundario a los miomas haya quedado demostrado, actualmente se debe actuar con cautela y seguir las recomendaciones de la AEMPS hasta un nuevo comunicado. En el caso de que dentro de algún tiempo quede demostrada la seguridad de este fármaco, sería interesante que nuevos trabajos evaluaran el efecto del acetato de ulipristal en otros síntomas comunes como son el dolor o la infertilidad y que compararan este fármaco con otras opciones terapéuticas para los miomas uterinos.

## **6. CONCLUSIONES**

1. Con respecto al empleo del acetato de ulipristal en el tratamiento de los miomas:
  - a. El acetato de ulipristal, modulador selectivo de los receptores de progesterona, es eficaz en el tratamiento preoperatorio de los miomas uterinos, ya que reduce el sangrado menstrual y el volumen de los tumores y mejora los valores analíticos de la hemoglobina, efectos que son mantenidos en el tiempo. Además, es tan efectivo como el leuprolide en este tipo de tratamiento.
  - b. El fármaco también es eficaz como tratamiento único de los miomas uterinos a largo plazo de forma intermitente, reduciendo el sangrado menstrual y el volumen de los tumores. Aun así, a día de hoy, la duración máxima de este tratamiento crónico intermitente es de 4 ciclos, dado que se desconocen los efectos de un tratamiento más prolongado.
2. El AU no afecta la fertilidad, el embarazo es normal después de su uso, y no se han registrado efectos teratógenos. No obstante, el escaso número de participantes del estudio y el escaso número de gestaciones registradas

limitan las conclusiones sobre este aspecto. Los efectos adversos del fármaco son, en su mayoría, leves, causa menos sofocos que el leuprolide y produce cambios endometriales benignos que son reversibles al dejar de tomar el fármaco. No obstante, la sospecha de que el fármaco pueda producir daño hepático grave con necesidad, incluso, de trasplante, obliga a ignorar toda la evidencia de su eficacia y a no iniciar nuevos ciclos de tratamiento siguiendo las recomendaciones de la AEMPS, al menos, hasta que se investigue más a fondo esa posibilidad.

3. El tratamiento de los miomas con el acetato de ulipristal ahorra dinero, ya que se relaciona con menos intervenciones quirúrgicas, y resulta más económico que el tratamiento con leuprolide.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Williams VSL, Jones G, Mausekopf J, Spalding J, DuChane J. Uterine fibroids: a review of health-related quality of life assessment. *J Womens Health* 2002. septiembre de 2006;15(7):818-29.
2. Downes E, Sikirica V, Gilabert-Estelles J, Bolge SC, Dodd SL, Maroulis C, et al. The burden of uterine fibroids in five European countries. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. Septiembre de 2010;152(1):96-102.
3. Stewart EA, Laughlin-Tommaso SK. Uterine leiomyomas (fibroids): Epidemiology, clinical features, diagnosis, and natural history [Internet]. 2017. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/uterine-leiomyomas-fibroids-epidemiology-clinical-features-diagnosis-and-natural-history?source=search\\_result&search=uterine+myomas&selectedTitle=2%7E150#H5286678](https://www.uptodate.com/contents/uterine-leiomyomas-fibroids-epidemiology-clinical-features-diagnosis-and-natural-history?source=search_result&search=uterine+myomas&selectedTitle=2%7E150#H5286678)
4. Stewart EA. Histology and pathogenesis of uterine leiomyomas (fibroids) [Internet]. 2017. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/histology-and-pathogenesis-of-uterine-leiomyomas-fibroids?source=search\\_result&search=uterine+myomas&selectedTitle=8%7E150](https://www.uptodate.com/contents/histology-and-pathogenesis-of-uterine-leiomyomas-fibroids?source=search_result&search=uterine+myomas&selectedTitle=8%7E150)
5. Elkafas H, Qiwei Y, Al-Hendy A. Origin of Uterine Fibroids: Conversion of Myometrial Stem Cells to Tumor-Initiating Cells. *Semin Reprod Med*. noviembre de 2017;35(06):481-6.
6. Reis FM, Bloise E, Ortiga-Carvalho TM. Hormones and pathogenesis of uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 1 de julio de 2016;34:13-24.
7. Donnez J. DM. Uterine fibroid management: from the present to the future. *Hum Reprod Update*. 2016;22(6):665-86.
8. Mas A, Tarazona M, Dasí Carrasco J, Estaca G, Cristóbal I, Monleón J. Updated approaches for management of uterine fibroids. *Int J Womens Health*. 2017;9:607-17.
9. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (S.E.G.O.). Miomas Uterinos. Protocolo Asistencial en Ginecología. [Internet]. 2015. Disponible en: <http://www.sego.es/>

10. Munro MG, Critchley HOD, 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 Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. Abril de 2011;113(1):3-13.
11. Tulandi T. Reproductive issues in women with uterine leiomyomas (fibroids) [Internet]. 2017. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/reproductive-issues-in-women-with-uterine-leiomyomas-fibroids?source=search\\_result&search=uterine+myomas&selectedTitle=9%7E150](https://www.uptodate.com/contents/reproductive-issues-in-women-with-uterine-leiomyomas-fibroids?source=search_result&search=uterine+myomas&selectedTitle=9%7E150)
12. Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril*. abril de 2009;91(4):1215-23.
13. Ouyang DW, Norwitz ER. Pregnancy in women with uterine leiomyomas (fibroids) [Internet]. 2017. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/pregnancy-in-women-with-uterine-leiomyomas-fibroids?source=search\\_result&search=uterine+myomas&selectedTitle=5%7E150](https://www.uptodate.com/contents/pregnancy-in-women-with-uterine-leiomyomas-fibroids?source=search_result&search=uterine+myomas&selectedTitle=5%7E150)
14. Coskun A, Ozdemir O, Vardar MA, Kiran G, Arikan D, Ersoz C. A case with diffuse uterine leiomyomatosis and review of the literature. [Review] [20 refs]. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2008;35(3):227-30.
15. Uterine leiomyoma | DynaMed Plus [Internet]. [citado 31 de enero de 2018]. Disponible en: <http://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T115612/Uterine-leiomyoma#References>
16. Stewart EA. Overview of treatment of uterine leiomyomas (fibroids) [Internet]. 2017. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/overview-of-treatment-of-uterine-leiomyomas-fibroids?source=search\\_result&search=uterine+myomas&selectedTitle=1%7E150](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-treatment-of-uterine-leiomyomas-fibroids?source=search_result&search=uterine+myomas&selectedTitle=1%7E150)
17. Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P, Puscasiu L, Zakharenko NF, Ivanova T, et al. Ulipristal Acetate versus Placebo for Fibroid Treatment before Surgery. *N Engl J Med*. 2012;366(5):409-20.
18. Ali M, Al-Hendy A. Selective progesterone receptor modulators for fertility preservation in women with symptomatic uterine fibroids. *Biol Reprod*. 1 de septiembre de 2017;97(3):337-52.

19. Ciarmela P, Carrarelli P, Islam MS, Janjusevic M, Zupi E, Tosti C, et al. Ulipristal Acetate Modulates the Expression and Functions of Activin A in Leiomyoma Cells. *Reprod Sci.* 1 de septiembre de 2014;21(9):1120-5.
20. AEMPS. Esmya. Ficha Técnica del producto. [Internet]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/12750001/FT\\_12750001.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/12750001/FT_12750001.pdf)
21. Donnez J, Tomaszewski J, Vázquez F, Bouchard P, Lemieszczuk B, Baró F, et al. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *N Engl J Med.* 2 de febrero de 2012;366(5):421-32.
22. Fernandez H, Schmidt T, Powell M, Costa APF, Arriagada P, Thaler C. Real world data of 1473 patients treated with ulipristal acetate for uterine fibroids: Premya study results. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* Enero de 2017;208:91-6.
23. Donnez J, Vázquez F, Tomaszewski J, Nouri K, Bouchard P, Fauser BCJM, et al. Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate ☆. *Fertil Steril.* Junio de 2014;101(6):1565-1573.e1-18.
24. Donnez J, Donnez O, Matule D, Ahrendt H-J, Hudecek R, Zatik J, et al. Long-term medical management of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertil Steril.* Enero de 2016;105(1):165-173.e4.
25. Vilos GA, Allaire C, Laberge P-Y, Leyland N, SPECIAL CONTRIBUTORS. The management of uterine leiomyomas. *J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstet Gynecol Can JOGC.* Febrero de 2015;37(2):157-78.
26. Pérez-López FR, Ornat L, Ceausu I, Depypere H, Erel CT, Lambrinoudaki I, et al. EMAS position statement: management of uterine fibroids. *Maturitas.* Septiembre de 2014;79(1):106-16.
27. Lethaby A, Puscasiu L, Vollenhoven B. Preoperative medical therapy before surgery for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev.* 15 de 2017;11:CD000547.
28. Murji A, Whitaker L, Chow TL, Sobel ML. Selective progesterone receptor modulators (SPRMs) for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev.* 26 de abril de 2017;4:CD010770.

29. Heavy menstrual bleeding: assessment and management | Guidance and guidelines | NICE [Internet]. [citado 19 de marzo de 2018]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg44>
30. Heavy menstrual bleeding: assessment and management | Guidance and guidelines | NICE [Internet]. [citado 19 de marzo de 2018]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng88>
31. Donnez J, Donnez O, Dolmans M-M. With the advent of selective progesterone receptor modulators, what is the place of myoma surgery in current practice? *Fertil Steril*. Septiembre de 2014;102(3):640-8.
32. Mutter GL, Bergeron C, Deligdisch L, Ferenczy A, Glant M, Merino M, et al. The spectrum of endometrial pathology induced by progesterone receptor modulators. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. Mayo de 2008;21(5):591-8.
33. Garnock-Jones KP, Duggan ST. Ulipristal Acetate: A Review in Symptomatic Uterine Fibroids. *Drugs*. Octubre de 2017;77(15):1665-75.
34. De Milliano I, Van Hattum D, Ket JCF, Huirne JAF, Hehenkamp WJK. Endometrial changes during ulipristal acetate use: A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. Julio de 2017;214:56-64.
35. Luyckx M, Squifflet J-L, Jadoul P, Votino R, Dolmans M-M, Donnez J. First series of 18 pregnancies after ulipristal acetate treatment for uterine fibroids. *Fertil Steril*. Noviembre de 2014;102(5):1404-9.
36. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios - La AEMPS Informa - Notas informativas - Medicamentos de Uso Humano - Seguridad - 2018 - Esmya® : vigilar la función hepática y no iniciar nuevos tratamientos como medidas cautelares [Internet]. [citado 12 de febrero de 2018]. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/NI-MUH\\_FV\\_02-Esmya.htm](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/NI-MUH_FV_02-Esmya.htm)
37. European Medicines Agency - Human medicines - Esmya [Internet]. [citado 13 de marzo de 2018]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Esmya/human\\_referral\\_prac\\_000070.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Esmya/human_referral_prac_000070.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f)

38. al A-HA et. Uterine Fibroids: Burden and Unmet Medical Need. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 27 de febrero de 2018]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Uterine%20Fibroids:%20Burden%20and%20Unmet%20Medical%20Need>
39. Fernandez H, Jourdain O, Villefranque V, Lehmann M, Lafuma A, Trancart M. Economic impact of ulipristal acetate on surgical procedures for uterine fibroids in France. *BMJ Open*. 3 de septiembre de 2017;7(9):e015571.
40. Zakiyah N, van Asselt ADI, Postma MJ. Ulipristal acetate for pre-operative treatment of moderate-to-severe uterine fibroids in women of reproductive age in The Netherlands: cost minimization analysis and budget impact analysis. *J Med Econ*. Marzo de 2017;20(3):280-7.