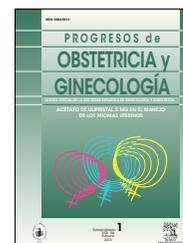


PROGRESOS de OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

www.elsevier.es/pog



Acetato de ulipristal 5 mg en el manejo de los miomas uterinos

Francisco Vázquez^{a,*}, Francesc Baró^b, Santiago Palacios^c, Juan José Parrilla^d,
Francisco Carmona^e, Pedro N. Barri^f, Antonio Pellicer^g, Francisco Machado^d,
Juan Gilabert^h, Francisca Martínez^f, Alberto Vázquez^f, Jesús Jiménezⁱ,
Javier Monleón^g, Gregorio Lópezⁱ, María Jesús Cancelo^j y Joaquín Calaf^k

^aCentro de Estudios de Obstetricia y Ginecología, Asociado-CEOGA, Lugo, España

^bServicio de Ginecología, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España

^cInstituto Palacios, Salud de la Mujer, Madrid, España

^dServicio de Ginecología, Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

^eServicio de Ginecología, Hospital Clínic, Barcelona, España

^fInstitut Universitari Dexeus, Barcelona, España

^gServicio de Ginecología, Hospital Universitario La Fe, Valencia, España

^hServicio de Ginecología, Hospital General Universitario, Valencia, España

ⁱServicio de Ginecología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^jServicio de Ginecología, Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara, España

^kServicio de Ginecología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

Introducción

Hace 30 años que se publicó en *Fertility and Sterility* la excelente y ya clásica revisión sobre los miomas uterinos de Buttram y Reiter¹. En aquel momento, las opciones de tratamiento se limitaban a la histerectomía y, con menor frecuencia, la miomectomía abdominal. En la actualidad, la oferta terapéutica se ha incrementado y disponemos, además, con mayor o menor eficacia, de tratamientos médicos, miomectomía histeroscópica, miomectomía laparoscópica, embolización de la arteria uterina o tratamiento con ultrasonidos de alta frecuencia dirigidos por resonancia magnética (RM).

Los miomas uterinos, fibromas uterinos o leiomiomas son tumores benignos del músculo liso del útero, monoclonales y dependientes de hormonas. Son los tumores más comunes de la mujer en la premenopausia. Después de los 40 años, 1 de cada 2 mujeres tiene miomas uterinos que, cuando son sintomáticos, causan anemia, debido al sangrado excesivo, dolor pélvico, presión pélvica, dolor menstrual, aumento de la frecuencia urinaria y, en ocasiones, infertilidad. Los miomas uterinos son también causa frecuente de un importante deterioro de la calidad de vida².

A pesar de la elevada prevalencia, la investigación acerca de los miomas es escasa comparada con otras enfermedades no malignas. Lo mismo sucede con la innovación médica, tal vez porque son tumores benignos, muchos asintomáticos y la mortalidad es muy baja³. Sin embargo, los cuestionarios de calidad de vida en pacientes con histerectomía por mioma tienen una puntuación peor que en pacientes con hipertensión, artritis, enfermedad pulmonar crónica o enfermedad cardíaca⁴.

El tratamiento más habitual para los miomas sintomáticos continúa siendo la cirugía, y la indicación más frecuente de histerectomía es el mioma uterino sintomático⁵. Otros procedimientos menos invasivos son la miomectomía, la embolización de la arteria uterina y los ultrasonidos.

Teniendo en cuenta que los miomas son dependientes de hormonas, se utilizan los análogos de la GnRH (hormona liberadora de gonadotropina, *gonadotropin releasing hormone*) como tratamiento preoperatorio de los miomas uterinos sintomáticos, por la supresión de estrógenos circulantes que ocasionan. Los análogos de la GnRH durante 3-4 meses, como tratamiento preoperatorio, han demostrado, en una revisión Cochrane⁶, ser eficaces para reducir el volumen uterino, el tamaño de los miomas y mejorar el nivel preope-

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fvazquezf@ceoga.es (F. Vázquez).

ratorio de hemoglobina (Hgb), pero teniendo en cuenta que la supresión de estrógenos es hasta el nivel de castración, su uso está limitado a 6 meses. En España, los datos de mercado disponibles señalan que la triptorelina, el análogo de uso más frecuente en ginecología, se utiliza una media de 4 meses como tratamiento preoperatorio. Los severos efectos secundarios de los análogos incluyen sofocos, sequedad vaginal, cambios de humor, disminución de la libido y pérdida de masa ósea, que no siempre es recuperable después de cesar el tratamiento. La grave afectación de la calidad de vida de las pacientes tratadas con análogos de la GnRH, hace necesario añadir tratamiento de terapia hormonal (terapia *add back*) para tratar la sintomatología climática por ellos inducida y limitar el impacto sobre la pérdida de masa ósea de esta terapia. La terapia *add back* debe iniciarse ya, en general, en el primer mes de tratamiento. Además es preciso utilizar tratamientos antirresortivos para evitar la pérdida de masa ósea. Desde 1995, no se disponía de ninguna innovación en el tratamiento preoperatorio de los miomas; por ello, y porque los análogos tienen un perfil clínico y de coste-efectividad poco favorable, era necesaria la búsqueda de nuevas terapias.

El acetato de ulipristal, un nuevo modulador selectivo de los receptores de progesterona (RP), está indicado para el tratamiento preoperatorio de los síntomas moderados a severos de los miomas uterinos en las mujeres adultas en edad reproductiva. La duración del tratamiento está limitada a 3 meses.

El tratamiento consiste en una tableta de 5 mg diaria por vía oral durante 3 meses, y el inicio del tratamiento ha de ser en la primera semana del ciclo menstrual. Puesto que no hay datos de tratamiento más allá de 3 meses, la duración del tratamiento no debe exceder de 3 meses. Hay 2 ensayos clínicos a largo plazo (PEARL III y PEARL IV), pero sus datos no estarán disponibles hasta 2014-2015.

En un reciente editorial de *New England Journal of Medicine*⁷ y la publicación de 2 ensayos clínicos^{8,9}, también en el mismo número de dicha revista, el acetato de ulipristal ha demostrado ser un fármaco que disminuye rápidamente el sangrado, reduce el tamaño de los miomas, mejora la anemia de las pacientes y no presenta los efectos adversos de los análogos de la GnRH, y es muy bien tolerado. Las pacientes no precisan tratamiento *add back* adicional ni antirresortivos, porque la concentración de estradiol se mantiene en valores de fase folicular y no hay pérdida de densidad mineral ósea con este fármaco. Las pacientes ven restaurada su calidad de vida, que estaba muy disminuida. Por otra parte, el efecto beneficioso sobre los miomas es más duradero que con los análogos, como se analizará más adelante.

Características y mecanismo de acción del acetato de ulipristal

La progesterona desempeña un importante papel en la reproducción. Los órganos implicados en la reproducción en la mujer son el útero, los ovarios, el eje hipotálamo-hipofisario y la glándula mamaria.

Los efectos fisiológicos de la progesterona incluyen la diferenciación del endometrio, el control de la implantación, la modulación de la pulsatilidad de la GnRH y la maduración del epitelio mamario. También tiene un importante papel en la liberación del ovocito del ovario. Esto es, controla la

ovulación, la implantación y el mantenimiento de la gestación. La falta de progesterona al final de un ciclo no fértil produce la menstruación. A nivel uterino, la progesterona controla el crecimiento, y la diferenciación endometrial y de las células miometriales.

La progesterona ejerce efectos de inhibición o estimulación de manera específica del tejido y su acción es a través de la interacción con el RP.

La importancia de la progesterona en la reproducción llevó a investigar, poco después de la clonación del RP^{10,11}, y a desarrollar ligandos sintéticos del RP, también conocidos como moduladores selectivos del RP (MRP).

La síntesis de la mifepristona, el primer antagonista del RP y glucocorticoide, por Philibert et al¹² fue el inicio para el descubrimiento de otros MRP, con el objetivo principal de incrementar la potencia antagonista y reducir la actividad antiglucocorticoide. Desde el descubrimiento del antiprogéstano mifepristona, se han sintetizado muchos compuestos similares, que se agrupan en una gran familia de ligandos del RP. Esta familia incluye desde agonistas, como la progesterona, hasta antagonistas puros del RP. La estructura química de los MRP puede verse en la figura 1.

El acetato de ulipristal, que se une con gran afinidad al RP y lo estabiliza en una conformación antagonista, e inhibe la transcripción inducida por la progesterona, es el resultado de esta investigación.

El acetato de ulipristal (fig. 2), PGL4001 (denominación común internacional) es un compuesto de esteroides, 19 nor-progesterona derivado (17 alfa-acetoxy-11 beta [4-N,N-dimetilaminofenil]-19-norpregna-4,9-diene-3,20-dione), cuya principal propiedad farmacológica es bloquear de forma reversible el RP en los tejidos diana y actuar como un potente MRP.

Los MRP expresan actividad agonista o antagonista de la progesterona en función del tejido diana y la presencia o ausencia de progesterona. El acetato de ulipristal se une selectivamente al RP intracelular y esta unión induce una migración del receptor y su ligando desde el citoplasma hasta el núcleo de la célula. La unión del ligando al elemento de respuesta de la progesterona puede variar entre 2 diferentes conformaciones. En algunos tejidos, esta unión induce un exceso de conformación de agonistas, favoreciendo la unión de proteínas coactivadoras, que facilitan la activación de la transcripción (*up-regulation*), mientras que en otros induce un exceso de conformación de antagonistas, haciendo posible la unión de proteínas correpressoras, lo que impide la activación de la transcripción (*down-regulation*). El papel de los coactivadores o correpresores puede verse en la figura 3A y B.

La propiedad predominante de los MRP es una actividad antagonista de la progesterona¹³⁻¹⁵. Los miomas uterinos contienen RP y su tamaño puede aumentar como respuesta a un incremento de progesterona. Los MRP también reducen parcialmente las concentraciones de estrógenos al inhibir la producción de FSH y LH; así pues, los MRP actúan privando al tumor de sus 2 potentes estimulantes del crecimiento, la progesterona y el estrógeno. Los MRP también actúan sobre los RP en el endometrio e inducen amenorrea en la mayoría de las pacientes. Estudios *in vitro* e *in vivo*¹⁶⁻¹⁸ han demostrado también que el acetato de ulipristal ejerce una acción moduladora de los efectos del crecimiento celular y la apoptosis en las células miomatosas (figs. 4 y 5, tabla 1), aumentando los factores preapoptóticos, como las caspasas, y

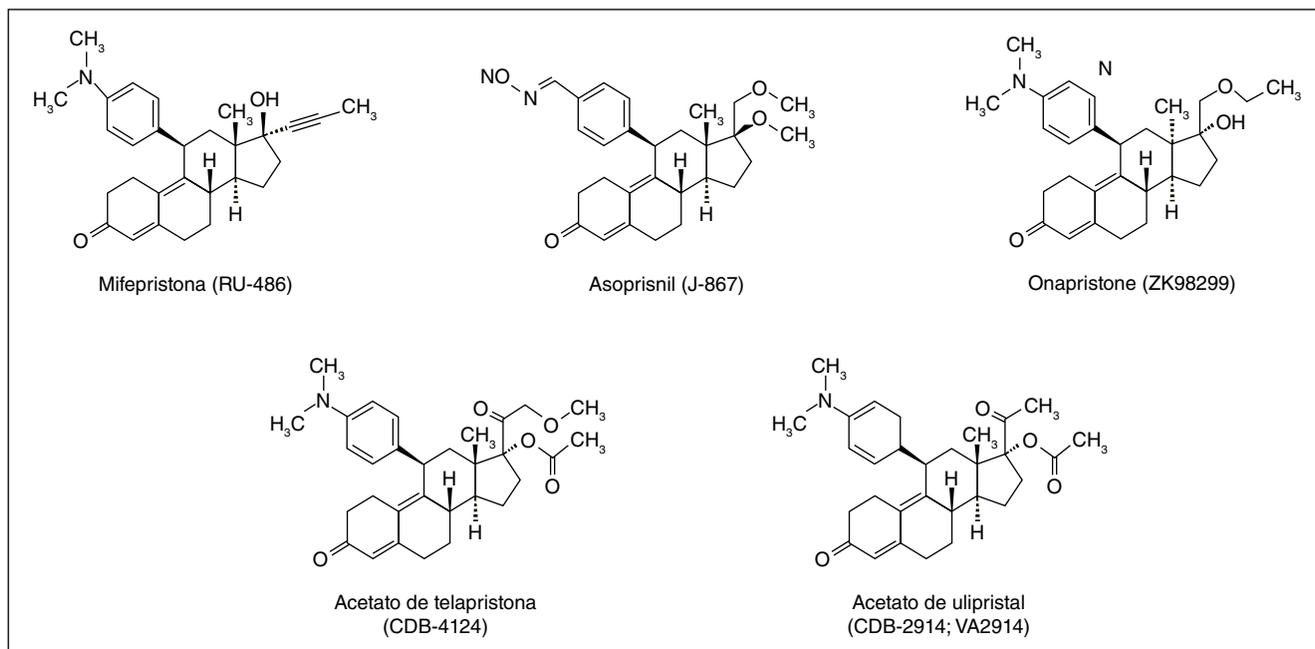


Figura 1 Estructura química de los moduladores selectivos del receptor de la progesterona (MRP).

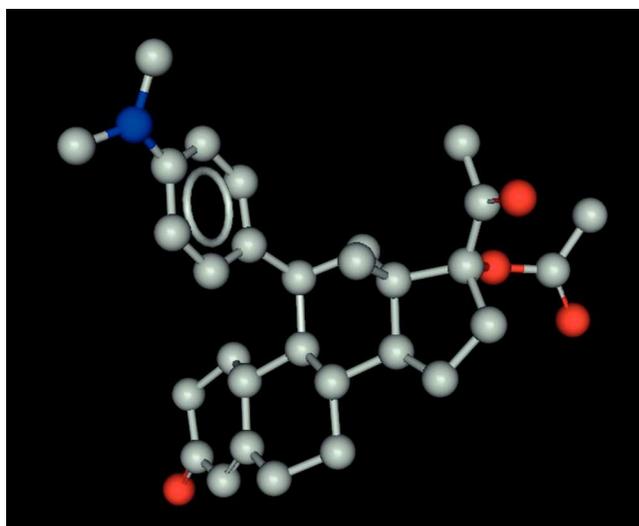


Figura 2 Estructura tridimensional del ulipristal.

disminuyendo los factores antiapoptóticos, como el proto-oncogén *B-cell lymphoma 2 (Bcl-2)*, o factores de crecimiento celular, como el antígeno nuclear de células en proliferación.

En resumen, el acetato de ulipristal es un MRP que impide los picos de LH y la ovulación, induce amenorrea y tiene efecto antiproliferativo y apoptótico directo sobre los miomas uterinos.

Miomas: perspectiva clínica

Revisión de la literatura: evidencia científica

En el editorial de *New England Journal of Medicine* ya citado, Elizabeth A. Stewart⁷ dice textualmente, refiriéndose al

informe sobre el manejo de los miomas uterinos de 2011 de la Agencia Americana para la Investigación y Calidad de la Salud (AHRQ): “a pesar de la prevalencia y posibles complicaciones de los miomas uterinos, pocos estudios publicados examinan la eficacia de las estrategias de tratamiento que existen”. Los autores del informe (03-07-2011) analizan las futuras necesidades en la investigación en el manejo de los miomas¹⁹ (el documento completo en pdf puede verse en la página de la Agencia:

http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/152/642/DEClDE31_UterineFibroid_03-07-2011.pdf).

La misma Agencia ya encargó un estudio sobre el manejo de los miomas con anterioridad, que fue publicado en 2007 (AHRQ publication N.º 07-E011. July 2007). Los autores de la publicación llevaron a cabo una revisión sistemática para actualizar la evidencia científica en el manejo de los miomas uterinos. Buscaron evidencia en 7 puntos básicos: incidencia y prevalencia de los miomas, resultados de los tratamientos, resultados de los tratamientos de los miomas que no fueran por sintomatología, costes, resultados en la modificación del tratamiento, comparación entre procedimientos y variaciones geográficas de los tratamientos. La metodología consistió en una revisión de la literatura inglesa en Medline, base de datos Cochrane y Embase. Incluyeron 107 estudios publicados de 2000 a 2006. Los autores, al comparar con los resultados de 2001, de la misma Agencia, encontraron que la calidad global de la literatura sobre los miomas uterinos seguía siendo de escasa calidad²⁰ (los resultados pueden verse en www.ahrq.gov).

También, en una amplia revisión de la literatura llevada a cabo por Myers et al²¹, los investigadores se preguntaban sobre los beneficios y riesgos del tratamiento de los miomas en mujeres de diferentes razas, edades, deseos de fertilidad, diferentes aspectos clínicos, riesgos y beneficios de la histerectomía y miomectomía, miomas únicos frente a miomas múltiples, histerectomía vaginal frente a abdominal o histerectomía laparoscópica, y coste derivado de los diver-

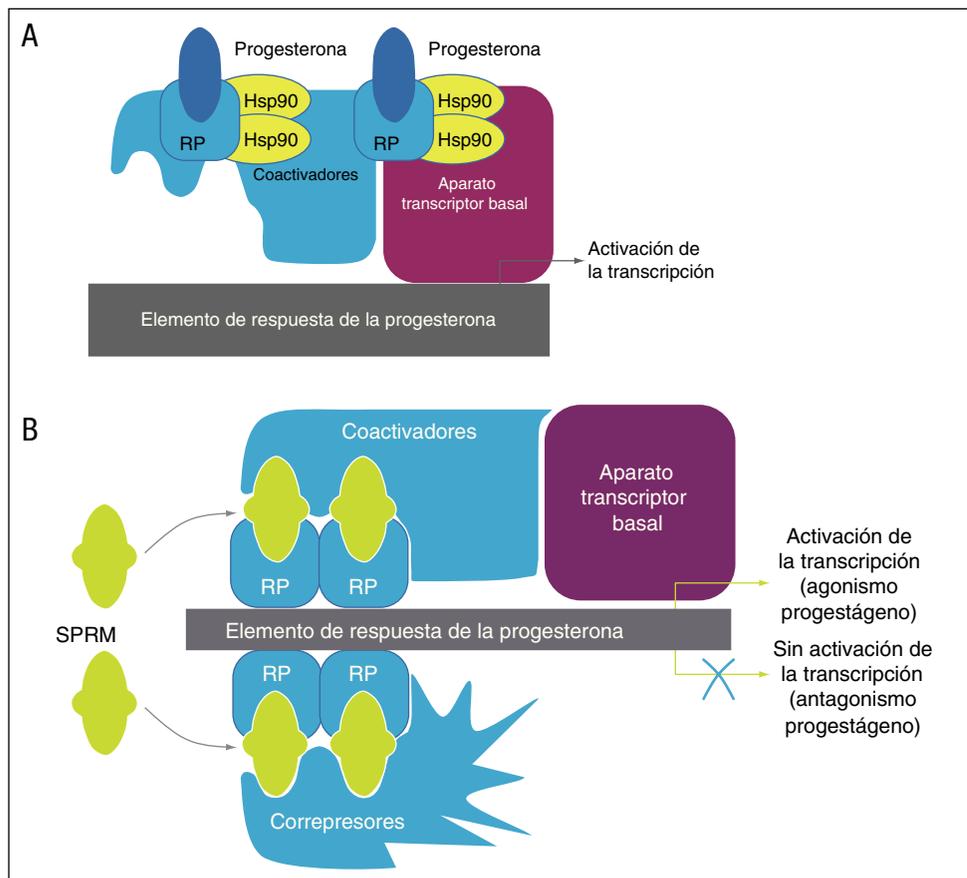


Figura 3 Mecanismo de acción. Receptor de la progesterona (RP) y coactivadores y correpresores.

- Muerte celular programada
- Diferentes métodos para detectar
 - Fragmentación del ADN
 - TUNEL
 - Detección de caspasa
- Índice de apoptosis
 - Cuantificación

SPRM y apoptosis

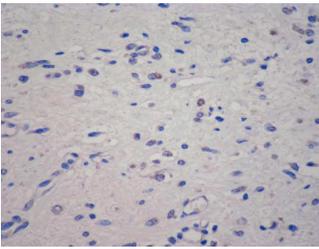


Figura 4 Efecto del ulipristal sobre las células del mioma. Apoptosis. Tomada de Duan et al¹⁶.

Los procedimientos. Revisaron 637 artículos relevantes y en 200 estudios, con un diseño adecuado, no encontraron respuesta a ninguna de estas preguntas fundamentales.

El problema reside en que los ensayos clínicos prospectivos y aleatorizados son difíciles de llevar a cabo, por las preferencias de los médicos o el rechazo de las pacientes a participar en un ensayo aleatorizado en una cirugía mayor. Sin embargo, tanto los pacientes como los médicos y las instituciones sanitarias necesitan información científica en la que apoyarse a la hora de tomar decisiones. En este apartado queremos resumir, aunque brevemente, las diferentes opciones terapéuticas de los miomas uterinos.

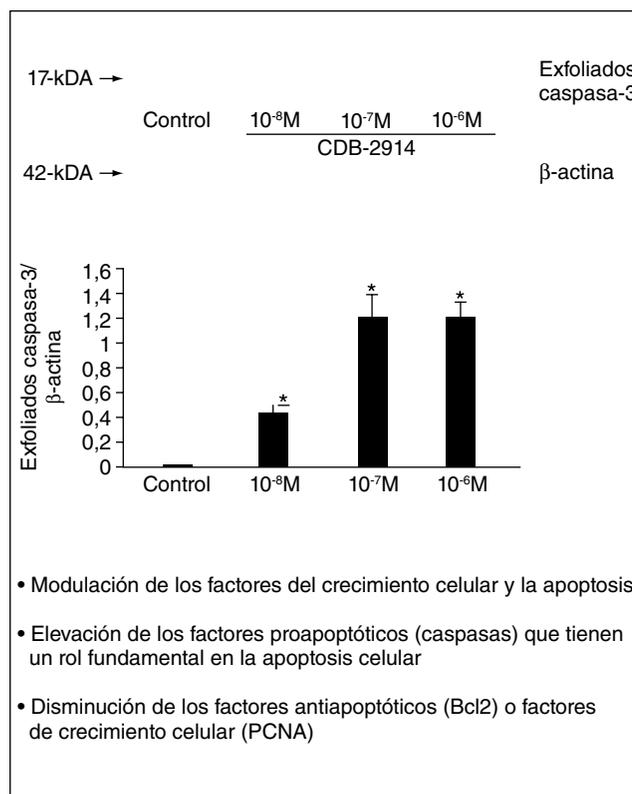


Figura 5 Modulación de los factores de crecimiento celular y la apoptosis. Tomada de Xu et al¹⁷.

- Modulación de los factores del crecimiento celular y la apoptosis
- Elevación de los factores proapoptóticos (caspasas) que tienen un rol fundamental en la apoptosis celular
- Disminución de los factores antiapoptóticos (Bcl2) o factores de crecimiento celular (PCNA)

Tabla 1 Diferencias del índice de apoptosis en pacientes con ulipristal, análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) y placebo

Tipo de tratamiento preoperatorio	Pacientes (n)	Media del IA (+/- SD)	Mediana del IA	Rango del IA	Pacientes con IA > 10 (n)
SPRM	11	158,9 (± 193,2)	96	0-672	9 (81,8%)
GnRHa	17	27,5 (± 62,3)	2	0-196	4 (23,5%)
Placebo	10	2,0 (± 2,1)	1	0-6	0

Pacientes del PEARL I que usan acetato de ulipristal 5 o 10 mg/día (sin diferencias entre 5 y 10 mg)

IA: índice de apoptosis; SPRM: modulador selectivo de los receptores de la progesterona.

Tratamiento médico

Antiinflamatorios no esteroideos

Los tratamientos médicos para los miomas disponibles hasta la fecha han resultado poco eficaces. Se ha realizado un pequeño estudio doble ciego y controlado con placebo de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en mujeres con menorragia en las que disminuyó la hemorragia un 36%, pero en las pacientes que tenían miomas, 11 de las 25 que participaron, no hubo beneficio²².

Mifepristona

Murphy et al publicaron en *Fertility and Sterility*²³ la reducción del tamaño uterino después del tratamiento con mifepristona, que es similar a la que producen los análogos de la GnRH. Ambas dosis, de 5 y 10 mg durante 1 año, redujeron en un 48% el volumen uterino después del sexto mes de tratamiento. Debido al elevado riesgo de hiperplasia²⁴ con este tratamiento, no se utiliza mifepristona para el tratamiento de los miomas.

Dispositivo intrauterino liberador de progesterona

El dispositivo intrauterino (DIU) liberador de levonorgestrel ha demostrado reducir el sangrado menstrual en mujeres con miomas y tamaño uterino no superior a 12 semanas²⁵. Al año de tratamiento, alrededor del 50% de las mujeres están en amenorrea, pero antes, los pequeños sangrados irregulares son un inconveniente para muchas pacientes con esta terapia.

Progestágenos

En un ensayo aleatorizado, pero de pequeña muestra, se comparó linestrenol con análogos de la GnRH y se encontró una débil evidencia en la reducción del tamaño de los miomas tratados con el progestágeno. El empleo más común es de manera secuencial, en la segunda fase del ciclo, que puede ser eficaz en las metrorragias funcionales, pero no sobre el tamaño del mioma.

Ácido tranexámico

El ácido tranexámico²⁶ reduce el sangrado menstrual un 20-60%, y es más eficaz para reducir el excesivo sangrado

menstrual que el placebo, los AINE y la progesterona cíclica en la segunda fase del ciclo. El tratamiento se debe iniciar el primer día de la menstruación a 3,9-4 g/día durante 4-5 días. Está contraindicado en enfermedad tromboembólica activa y en pacientes con antecedentes de trombosis o tromboembolia.

Danazol

En una revisión Cochrane²⁷, el danazol es eficaz para el sangrado uterino excesivo pero su uso está limitado por sus efectos secundarios. El escaso número de estudios clínicos y de pequeña muestra limita la recomendación de su utilización.

Análogos de la hormona liberadora de gonadotropina: eficacia, efectos adversos y limitaciones de uso

Los análogos de la GnRH demostraron ser capaces de disminuir el volumen uterino, el tamaño de los miomas y el sangrado. Estos efectos se consiguen como consecuencia de la disminución de las concentraciones de estrógenos y progesterona inducidos por los análogos, aunque también se acepta que hay otros mecanismos como la degeneración, la necrosis hialina, la disminución del número de células miomatosas y la disminución del flujo sanguíneo del mioma. Una inyección *depot* mensual de análogos de la GnRH (leuprolide) durante 6 meses reduce el volumen del mioma un 30% y el volumen uterino un 35%²⁸. El acetato de leuprolide es un análogo de la GnRH que fue aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) en 1995 para el tratamiento preoperatorio de los miomas junto con la administración de hierro.

Los efectos secundarios se presentan en el 95% de las mujeres tratadas con análogos, siendo los más frecuentes los sofocos, la sequedad vaginal, la cefalea frontal, la disminución de la libido y, en menor proporción, también se ha descrito mialgia, artralgia, edema e insomnio. El estado hipoestrogénico, hasta valores de castración, también causa pérdida de masa ósea²⁹, que no siempre es recuperable después del cese del tratamiento. Otro de los problemas habitualmente descrito, y con el que coincidimos, al analizar nuestra propia serie de miomectomías, es la alteración del plano de despegamiento, lo que dificulta la cirugía, aumentando el sangrado y el tiempo quirúrgico. En algunas series de los primeros años con análogos, antes de utilizar la terapia *add back*, solo el 8% de las

pacientes terminaba el período de tratamiento debido a los graves efectos adversos³⁰. Así pues, para reducir los efectos adversos, que aparecen ya a las 2 semanas del tratamiento, se añaden estrógenos y progesterona (*add back therapy*), y para evitar la pérdida de masa ósea se ha añadido también, por algunos autores, raloxifeno, un modulador selectivo de los receptores de estrógenos³¹.

Al analizar el uso preoperatorio de los análogos de la GnRH durante 3-4 meses, en una revisión Cochrane⁶, se confirma que los análogos reducen de manera significativa el tamaño y el volumen uterino, mejorando los valores preoperatorios de Hgb y reduciendo el tiempo operatorio. En España, según estudios de mercado disponibles, la media de tratamiento preoperatorio con triptorelina, el análogo de la GnRH más utilizado en ginecología, es de 4 meses. El tratamiento médico preoperatorio con análogos puede hacer posible la cirugía conservadora de los miomas. Asimismo, una histerectomía abdominal puede convertirse en vaginal. También reducir el tamaño de un mioma submucoso con análogos de la GnRH facilita su resección histeroscópica. Su eficacia en reducir el tamaño de los miomas facilita el uso de las técnicas laparoscópicas.

El único tratamiento médico preoperatorio eficaz, disponible hasta la fecha, para el tratamiento de los miomas son los análogos de la GnRH. A pesar de su eficacia, debido a sus severos efectos adversos, su uso es limitado a 6 meses. Además, al finalizar el tratamiento hay un rápido crecimiento del volumen uterino y del tamaño de los miomas; a los 4 meses vuelven al tamaño anterior al tratamiento²⁹. La menstruación aparece entre 4-8 semanas después de cesar la terapia.

Embolización de la arteria uterina

Radiólogos intervencionistas entrenados pueden llevar a cabo la embolización de la arteria uterina y sus ramas a través de canulación percutánea de la arteria femoral. Ravina et al iniciaron esta técnica en 1993 para el tratamiento de los miomas uterinos en mujeres de alto riesgo quirúrgico³². Los estudios observacionales señalan que tras la embolización hay reducción del volumen uterino, disminución del sangrado y un 80% de las pacientes están asintomáticas 5 años después³³. Recientemente, Moss et al³⁴ publicaron los datos del estudio REST (Randomized trial Embolization versus Surgical Treatment for fibroids). En este estudio multicéntrico, al año de tratamiento el *score* de la calidad de vida era igual en el grupo de embolización que en el grupo de cirugía abdominal, siendo la incidencia de complicaciones similar. En el estudio REST, a los 22 meses el 20% de las pacientes tuvo que repetir el procedimiento de embolización o realizar una histerectomía.

En un editorial de *New England Journal of Medicine*, Tulandi³⁵ dice que la embolización debe ofrecerse a las pacientes que tienen un alto riesgo quirúrgico, pero que la histerectomía continúa siendo una buena opción en pacientes que desean un tratamiento definitivo y no quieren preocuparse de futuros sangrados o necesitar un nuevo procedimiento.

Ultrasonidos guiados con resonancia magnética

La técnica denominada HIFU (*high intensity focused ultrasound*) es una nueva posibilidad de tratamiento y más especialmente guiada por RM (MRgFUS).

La evidencia científica es escasa, pero en un estudio prospectivo, bien diseñado, se concluye que la tolerancia por las pacientes es aceptable (el 16% refiere dolor intenso), la mayoría de su calidad de vida importante (71%) y hay una pequeña reducción del mioma. Al año de seguimiento, un 11% presenta empeoramiento de los síntomas y un 28% tiene que realizar miomectomía o histerectomía. En su magnífica revisión sobre el manejo de los miomas, Parker considera que se necesitan futuros estudios para evaluar los riesgos y la eficacia de este procedimiento³⁶.

Tratamiento quirúrgico

Las modalidades quirúrgicas del tratamiento de los miomas sintomáticos son resección-ablación endometrial, miomectomía abdominal, miomectomía laparoscópica, miomectomía histeroscópica, e histerectomía abdominal, vaginal o laparoscópica.

La miomectomía se utiliza como tratamiento conservador y es muy eficaz para reducir la sintomatología del mioma uterino, pero hay pocas publicaciones del seguimiento de las pacientes después de la cirugía, por lo que no disponemos de datos de la sintomatología a medio y largo plazo. Un estudio multicéntrico, prospectivo³⁷ que comparaba la embolización de la arteria uterina con la miomectomía, informó que el 75% de las mujeres a las que se practicó miomectomía tiene una disminución significativa en el *score* de los síntomas después de 6 meses. A las pacientes con grandes miomas sintomáticos, que han completado los deseos de descendencia, se les recomienda frecuentemente la histerectomía.

Resección-ablación endometrial

Las técnicas de ablación endometrial³⁸ son una alternativa quirúrgica menos invasiva que la histerectomía. Desde las primeras técnicas por histeroscopia han surgido nuevas modalidades, con nuevos procedimientos, que todavía necesitan ser evaluadas. Las complicaciones y necesidad de futuras intervenciones hacen que el coste de la ablación endometrial sea parecido al de la histerectomía.

Miomectomía abdominal

Bonney³⁹ publicó en *Lancet*, en 1931, la técnica y resultados de la miomectomía (“The technique and results of miomectomy”), y decía que “la restauración y el mantenimiento de las funciones fisiológicas es o debería ser el objetivo último del tratamiento quirúrgico”. La miomectomía debe tenerse en cuenta siempre que la paciente desee conservar la fertilidad, incluso con grandes miomas. El principal problema es la recurrencia de los miomas, que sucede en el 15-30%. Un estudio de casos controlados señala que hay menos riesgo intraoperatorio en la miomectomía que en la histerectomía abdominal. El tiempo quirúrgico es algo mayor en la miomectomía que en la histerectomía, pero la pérdida sanguínea es mayor en la histerectomía, según un amplio estudio retrospectivo⁴⁰. Las infecciones de la herida laparotómica en la miomectomía se sitúan entre el 2 y el 4%. La transfusión sanguínea varía del 5 al 21%, según los estudios. En cuanto a los síntomas,

la mayoría de las pacientes refiere mejoría en el sangrado, dolor y presión abdominal.

Es importante utilizar una técnica quirúrgica adecuada para prevenir la formación de adherencias, y para reducir la hemorragia se puede utilizar vasopresina, que ha demostrado ser eficaz⁴¹. El número de incisiones en el útero ha de ser el menor posible, y la incisión será de preferencia transversal, paralela a los vasos arcuatos, para reducir la hemorragia. Sin embargo se debe elegir la incisión que permita una mejor calidad de la sutura y que evite la lesión de estructuras adyacentes a esta, como las trompas o los vasos uterinos. La incisión se puede hacer directamente sobre el mioma y nosotros tenemos buen resultado cuando, con esta incisión, dividimos el mioma totalmente en 2 mitades, lo que facilita la extirpación.

Miomectomía laparoscópica

Los avances en el utillaje endoscópico hacen posible la realización de la miomectomía laparoscópica. Tal vez la limitación más importante está en el entrenamiento del médico, aunque el tamaño y el número de miomas a veces condicionan esta técnica. Autores con gran experiencia en laparoscopia comunicaron recientemente la extirpación de un mioma de 17 cm y de 1.400 g de peso⁴². Siempre hay que advertir a la paciente de la posible conversión de la miomectomía laparoscópica a laparotomía. En grandes miomas, la frecuencia de conversión, en cirujanos expertos, está entre el 1 y el 1,5%.

Estudios prospectivos que comparan miomectomía laparoscópica con miomectomía abdominal demuestran que el procedimiento laparoscópico en pacientes seleccionadas presenta menos dolor postoperatorio, menor estancia hospitalaria y recuperación más rápida⁴³. La necesidad de transfusión varía de menos del 1 al 8%. En resumen, el procedimiento laparoscópico, siempre en cirujanos expertos, presenta menor riesgo que la miomectomía abdominal. Sin embargo, no hay comparaciones directas de la miomectomía abdominal y de la laparoscópica con suficiente poder estadístico de los resultados a largo plazo¹⁹.

Miomectomía histeroscópica

Los miomas submucosos, que con frecuencia causan sangrado excesivo e infertilidad, se pueden extirpar con histeroscopia. Conviene tener en cuenta el volumen del mioma dentro de la cavidad uterina. Cohen y Valle⁴⁴ distinguen 3 tipos: mioma tipo 0, totalmente intracavitario; mioma tipo I, > 50% dentro de la cavidad, y mioma tipo II, < 50% dentro de la cavidad.

Hay evidencia de la asociación de los miomas submucosos y la infertilidad⁴⁵. La resección de los miomas submucosos lleva a un incremento significativo de la tasa de embarazos.

Sin embargo, en los estudios sobre miomectomía histeroscópica se detallan escasamente los procedimientos y las complicaciones operatorias¹⁹. El riesgo de perforación uterina en la literatura es próximo al 1% y las necesidades de repetir la cirugía varían del 2 al 20% según los autores. En las series estudiadas, más del 80% de las pacientes señala unos buenos resultados en el control del sangrado.

Histerectomía

Los miomas siguen siendo la indicación más frecuente de la histerectomía. Es cierto que las mujeres que tienen síntomas, que no se pueden tratar y que ven afectada su calidad de vida, se benefician de la histerectomía, aunque conviene señalar que es un procedimiento no exento de riesgos. El riesgo de sangrado, por ejemplo, aumenta en relación con el tamaño uterino⁴⁶. Pueden ocurrir otras complicaciones, como lesiones ureterales, vesicales, intestinales, abscesos pélvicos o infecciones de la herida laparotómica.

Las revisiones de las publicaciones¹⁹ sobre histerectomía se refieren en exclusiva al tiempo operatorio, duración de la estancia hospitalaria y complicaciones. Los resultados a largo plazo están limitados a series muy pequeñas cuando se trata de comparar unas técnicas con otras. La histerectomía vaginal comparada con la abdominal tiene una estancia hospitalaria más corta, 1-2 días menos. La histerectomía laparoscópica, comparada con la histerectomía abdominal, presenta mejores resultados en cuanto a estancia hospitalaria más corta, convalecencia y uso de analgesia.

Varios estudios^{47,48} señalan que cuando es posible, por tamaño y movilidad uterina, la práctica de una histerectomía vaginal es un procedimiento mejor que la histerectomía por laparoscopia vaginalmente asistida. Muchos autores están de acuerdo en que, en manos expertas, la histerectomía total por laparoscopia es un procedimiento seguro, incluso en miomas grandes⁴². Si el procedimiento está estandarizado, las complicaciones son escasas y está muy bien aceptado por las pacientes, ya que el período de hospitalización es, en general, de 36 h, con excelente y rápida recuperación.

Nuevas alternativas en el tratamiento de los miomas

El tratamiento de los miomas uterinos sintomáticos debe tener el objetivo de poder realizar procedimientos poco invasivos, conservadores, preservando la fertilidad, si es el deseo de la mujer, con la menor estancia hospitalaria posible, poca pérdida sanguínea para evitar transfusiones, que alivie los síntomas de la paciente con rapidez, sin efectos adversos severos y que produzcan baja recurrencia.

Como ya se ha expuesto, desde 1995 no se disponía de ningún otro tratamiento eficaz que los análogos de la GnRH. Las necesidades y objetivos citados no están cubiertos hasta la fecha en nuestra farmacopea.

Tratamiento médico

Teniendo en cuenta que el único tratamiento médico preoperatorio indicado para los miomas sintomáticos son los análogos de la GnRH, a pesar de sus efectos adversos siguen utilizándose. En el apartado de tratamiento médico de este capítulo hemos señalado que no disponemos de tratamientos médicos eficaces hasta la fecha. Los tratamientos médicos orales, AINE, progestágenos o anticonceptivos orales no son eficaces para reducir el tamaño del mioma. De ahí lo

importante de la nueva aportación terapéutica, el acetato de ulipristal.

Rapidez en el cese de los síntomas

Las actuales terapias médicas controlan el sangrado menstrual, pero en general se necesita un período largo. Los análogos necesitan en general al menos 1 mes de tratamiento para controlar el sangrado. Además, como queda dicho, producen sintomatología climatérica severa, que no existía antes del tratamiento.

Persistencia del alivio de los síntomas

Después del tratamiento con análogos, los miomas vuelven a crecer, ya después del primer mes de cesar la terapia, y la sintomatología climatérica se prolonga meses después de detener el tratamiento con la última dosis inyectable hasta que la mujer recupera su función ovárica.

Menos efectos adversos

Los acontecimientos adversos de los análogos son el resultado de la castración médica que ocasionan. Este estado hipostrogénico es también el causante de la pérdida de masa ósea. Necesitábamos un fármaco que no alterase la función ovárica.

Fertilidad y miomas

La cirugía de los miomas no es un tratamiento eficaz para preservar la fertilidad y, salvo en el caso de los miomas submucosos, no hay evidencia científica de que la cirugía mejore las tasas de fertilidad. Por otra parte, los análogos tienen un efecto de castración durante su utilización.

Eficacia clínica del acetato de ulipristal

Stewart resume así las ventajas del acetato de ulipristal en un editorial de *New England Journal of Medicine*⁷: “Fue superior a placebo y no inferior a acetato de leuprolide para el control del sangrado en los miomas uterinos. Además, no presenta el efecto *flare up* del acetato de leuprolide, lo que significa una ventaja en las pacientes con sangrado abundante y anemia. El acetato de ulipristal induce amenorrea más rápidamente que el acetato de leuprolide, y como consecuencia consigue un incremento significativo de los valores de Hgb en comparación con placebo. El acetato de ulipristal produce una reducción más prolongada del volumen del mioma, después de suspender el tratamiento, comparado con el rápido crecimiento ocasionado al suspender la terapia con análogos de la GnRH”.

Para demostrar la eficacia del acetato de ulipristal, un modulador selectivo de los RP, en el tratamiento preoperatorio de los miomas sintomáticos, Donnez et al llevaron a cabo 2 ensayos clínicos aleatorizados. En uno de ellos se utilizaron 2 dosis de acetato de ulipristal comparadas con placebo en mujeres con anemia; todas las pacientes recibieron suplementos de hierro⁸. En el otro, las dosis de acetato de ulipristal fueron comparadas, en un estudio de no inferioridad, con acetato de leuprolide⁹.

Buena práctica clínica

Los ensayos clínicos con acetato de ulipristal se llevaron a cabo de acuerdo con las normas de buena práctica clínica, que en este momento son de aplicación. Los estudios clínicos se realizaron de acuerdo con la declaración de Helsinki, la Conferencia Internacional de Armonización Tripartita de Buena Práctica Clínica, La Dirección de Ensayos Clínicos de la Unión Europea y los Requerimientos Regulatorios de aplicación local (Comité Ético de Investigación Clínica, Agencia Española del Medicamento y Ministerio de Sanidad).

Ensayos clínicos y resumen del desarrollo del acetato de ulipristal

La eficacia clínica del acetato de ulipristal en el tratamiento de los miomas uterinos se fundamenta en 4 ensayos clínicos: 2 estudios fase II, estudios de dosis-respuesta, y 2 estudios de eficacia fase III^{8,9,49,50}.

La experiencia clínica actual en los estudios totales, llevados a cabo con acetato de ulipristal, incluyen 4.751 pacientes expuestas al menos a 1 dosis única (alguna hasta 200 mg) y 95 expuestas a varias dosis repartidas en hasta 24 semanas (hasta 20 mg), sin ninguna observación de toxicidad. En los estudios clínicos fase II de eficacia y seguridad de acetato de ulipristal hay 400 sujetos adicionales con dosis de 5 o 10 mg en dosis repartidas en hasta 12 semanas. En los estudios de eficacia fase III (PEARL I y PEARL II), 547 mujeres se han distribuido aleatoriamente, cerca de 370 con acetato de ulipristal, y todas ellas han completado el tratamiento activo del ensayo. No ha habido problemas de seguridad en estos estudios.

Estudios dosis-respuesta: fase II

El estudio con código PGL-N-0287 fue aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, fase II, con 2 dosis de acetato de ulipristal, 10 y 20 mg para evaluar el efecto en la reducción del tamaño de los miomas sintomáticos en mujeres premenopáusicas que precisaban cirugía. Las pacientes fueron aleatorizadas a 10 mg/día (8 pacientes), 20 mg/día (6 pacientes) o placebo (8 pacientes). La duración del tratamiento fue de 12 semanas. El objetivo era comparar la eficacia de las 2 dosis de ulipristal con placebo. El número de pacientes se consideró muy bajo para tener una conclusión de eficacia y dosis-efecto. No obstante, los datos parecían señalar un efecto de eficacia del ulipristal en reducir el volumen del mioma.

El estudio con código PGL-N-0090 también fue aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, de grupos paralelos, fase II. Las dosis fueron de 10 mg (13 pacientes), 20 mg (14 pacientes) o placebo (14 pacientes). Pacientes sanas, con menstruación regular y con miomas sintomáticos recibieron el tratamiento asignado durante 12 semanas, fase 1 del estudio. Finalizada esta fase se les dio opción a las pacientes de elegir cirugía o continuar con el tratamiento 12 semanas más, fase 2 del estudio. El objetivo primario fue comparar el efecto del acetato de ulipristal en la reducción del tamaño de los miomas.

1. Objetivo de los estudios fase II.

– *Objetivo primario.* Cambios en el tamaño del mioma demostrados con RM.

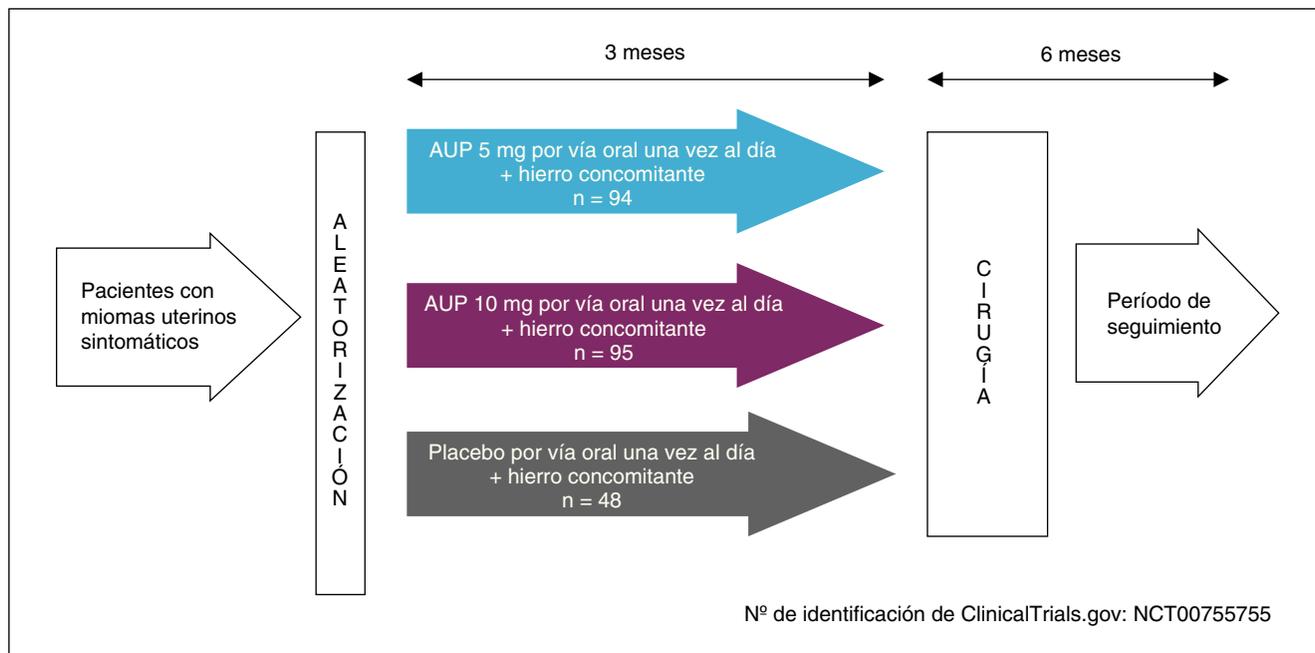


Figura 6 Diseño del ensayo clínico PEARL I. Estudio fase III, prospectivo, aleatorio, doble ciego y controlado con placebo. AUP: acetato de ulipristal.

– *Objetivo secundario.* Efecto sobre la ovulación y foliculogénesis, cambios en el tamaño de los miomas más grandes, cambios en los síntomas de los miomas, efecto sobre la calidad de vida, cambios en la función adrenal y efectos adversos.

2. *Resultados.* La reducción del tamaño del mioma con acetato de ulipristal comparado con placebo fue significativamente mayor ($p = 0,015$ y $p = 0,0058$) en ambos estudios. El acetato de ulipristal induce amenorrea en la mayoría de las pacientes.

Estudios fase III

PEARL I. PGL4001 (ulipristal acetate) Efficacy Assessment in Reduction of symptoms due to uterine Leiomyomata. El PEARL I es un ensayo clínico aleatorizado, de grupos paralelos, doble ciego, controlado con placebo, fase III, que se inició el 31 de octubre de 2008 y finalizó el 17 de agosto de 2010. El estudio fue multicéntrico (38 centros activos), multinacional (6 países) y se llevó a cabo según las Guías de Buena Práctica Clínica de la Conferencia Internacional de Armonización y la autorización de los comités de ética e investigación clínica de cada centro. El objetivo del ensayo clínico fue determinar el efecto de 5 o 10 mg de acetato de ulipristal diario, vía oral, sobre el sangrado uterino y el volumen del mioma uterino, comparado con placebo, en mujeres con miomas sintomáticos que tenían planificada una cirugía para los miomas. Los resultados de este estudio fueron publicados como artículo original en *New England Journal of Medicine*⁸ el 2 de febrero de 2012.

1. *Diseño del estudio* (fig. 6). Doscientas cuarenta y dos pacientes con miomas sintomáticos, pendientes de cirugía fueron aleatorizadas a 3 grupos de tratamiento durante 3 meses.

– Grupo 1 ($n = 96$). Un comprimido oral diario de 5 mg de acetato de ulipristal + 80 mg de hierro.
 – Grupo 2 ($n = 98$). Un comprimido oral diario de 10 mg de acetato de ulipristal + 80 mg de hierro.
 – Grupo 3 ($n = 48$). Placebo + 80 mg de hierro.

2. *Población del estudio.* Pacientes (18-50 años) con miomas uterinos, al menos 1 de ellos mayor de 3 cm de diámetro y no mayor de 10 cm, sangrado uterino excesivo (*score* de sangrado controlado con pictograma validado [PBAC, *pictorial bleeding assessment chart*]⁵ mayor de 100 durante los días 1 a 8 de la menstruación, anemia ($Hgb < 10,2$ g/dl y hematocrito $< 30\%$) con indicación de cirugía (histerectomía, miomectomía, embolización de la arteria uterina o ablación endometrial).

3. Objetivos del estudio (tabla 2).

– *Objetivo primario.* Demostrar la eficacia superior de acetato de ulipristal más hierro frente a placebo más hierro en la reducción del sangrado uterino excesivo y del volumen del mioma antes de la cirugía.
 – *Objetivos secundarios.* Demostrar mayor eficacia de acetato de ulipristal más hierro frente a placebo más hierro para corregir la anemia, disminuir el volumen uterino y mejorar los síntomas, como el dolor.
 – *Objetivos exploratorios.* Porcentaje de pacientes que tuvieron una cirugía menos invasiva que la planificada, o que se canceló la cirugía por la mejoría importante al final del tratamiento, y porcentaje de pacientes con transfusión de sangre (tabla 2).

4. *Resultados del PEARL I.* A los 3 meses del tratamiento, el sangrado uterino fue controlado en la mayoría de las pacientes con ulipristal (figs. 7 y 8), en comparación con placebo ($p < 0,001$ para cada grupo de tratamiento frente a placebo) y el volumen del mioma (fig. 9) también se redujo

Tabla 2 Objetivos principales y secundarios del PEARL I

Objetivos principales

Demostrar la eficacia superior del acetato de ulipristal + hierro frente a placebo + hierro para:

Reducir el sangrado uterino excesivo antes de la cirugía (a la semana 13), definido por una puntuación del PBAC < 75

Reducir el volumen total del mioma antes de la cirugía (cambio en el tamaño desde el *screening* hasta la semana 13 medido por RMN)

El volumen total del fibroma se consideró la suma individual de todos los miomas

Objetivos secundarios

Demostrar la mejoría de los síntomas del mioma (p. ej., calidad de vida, dolor)

Valorar la capacidad de disminuir el volumen uterino del acetato de ulipristal

Demostrar la eficacia superior del acetato de ulipristal + hierro frente a placebo + hierro para corregir la anemia causada por los miomas uterinos

Evaluar la seguridad global del acetato de ulipristal en pacientes con miomas uterinos

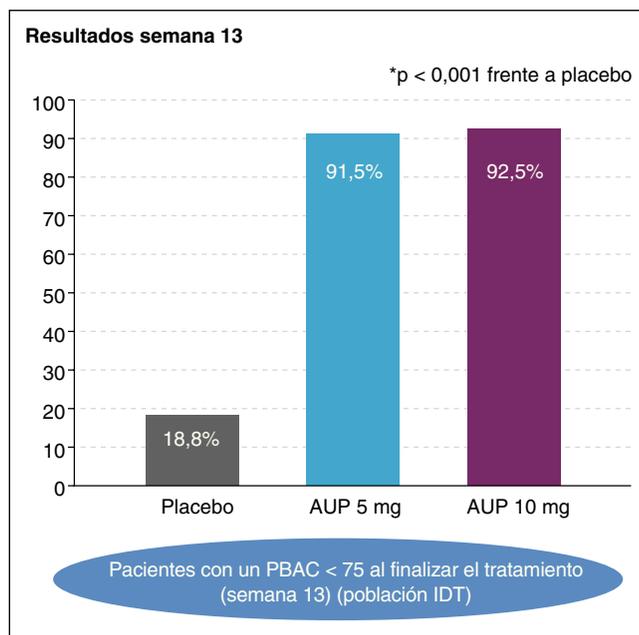


Figura 7 Objetivo primario del PEARL I: control del sangrado. AUP: acetato de ulipristal. Tomada de Donnez et al⁸.

de manera significativa en los grupos de tratamiento ($p = 0,002$ para el grupo de 5 mg y $p = 0,006$ para el de 10 mg frente a placebo). La mayoría de las pacientes en los grupos de ulipristal, pero pocas en el grupo placebo, tiene amenorrea al mes de tratamiento ($p < 0,001$) y más de la mitad tiene amenorrea en los 10 primeros días de tratamiento. El porcentaje de pacientes con valores de Hgb > 12 g/dl y hematocrito > 36% se incrementa con el tiempo de tratamien-

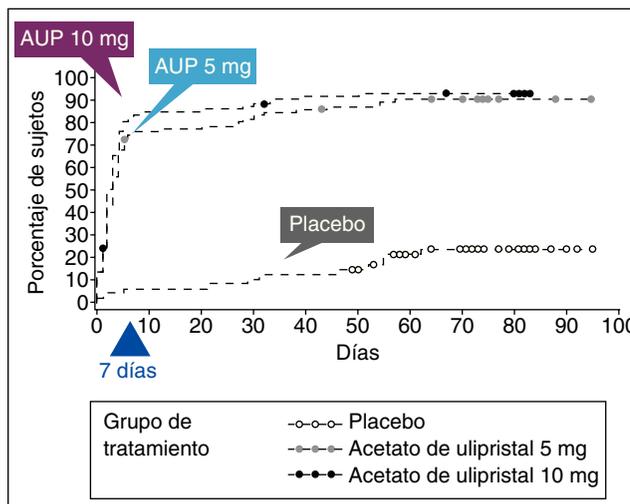


Figura 8 Tiempo desde el inicio del tratamiento hasta el control del sangrado. AUP: acetato de ulipristal. Tomada de Donnez et al⁸.

to, y los valores fueron significativamente más altos en los grupos de tratamiento comparados con placebo. Los 2 grupos de tratamiento tienen una significativa reducción del dolor, comprobada con el cuestionario McGill del dolor (*short-form McGill pain questionnaire*)⁵². Aproximadamente la mitad de las pacientes de cada grupo tuvo cirugía al final del tratamiento. La menstruación ocurre, de media, 30 días después de cesar el tratamiento.

PEARL II. PGL4001 (ulipristal acetate) Efficacy Assessment in Reduction of symptoms due to uterine Leiomyomata. El PEARL II es un ensayo clínico multicéntrico, fase III, aleatorizado, de grupos paralelos, doble ciego, doble enmascaramiento, controlado con comparador activo, para demostrar la eficacia y seguridad del ulipristal frente a un análogo de la GnRH (leuprorelina 3,75 mg) en el tratamiento preoperatorio de los miomas uterinos sintomáticos.

Se inició el 18 de agosto de 2008 y finalizó el 21 de junio de 2010. El estudio fue multicéntrico (30 centros), multinacional (7 países) y se llevó a cabo según las Guías de Buena Práctica Clínica de la Conferencia Internacional de Armonización y la autorización de los comités de ética e investigación clínica de cada centro. Los resultados del PEARL II también se publicaron, como artículo original, en *New England Journal of Medicine*⁹ el 2 de febrero de 2012.

1. Diseño del estudio (fig. 10). Trescientas una pacientes con miomas sintomáticos pendientes de cirugía fueron aleatorizadas a 3 grupos de tratamiento durante 3 meses (parte A del estudio, semana 13):

- Grupo 1 (n = 97). Un comprimido oral diario de 5 mg de acetato de ulipristal.
- Grupo 2 (n = 103). Un comprimido oral diario de 10 mg de acetato de ulipristal.
- Grupo 3 (n = 101). Una inyección *depot* intramuscular de acetato de leuprolide mensual.

Las pacientes que no fueron operadas (45 en el grupo de 5 mg, 46 en el de 10 mg y 44 en el de leuprolide) fueron segui-

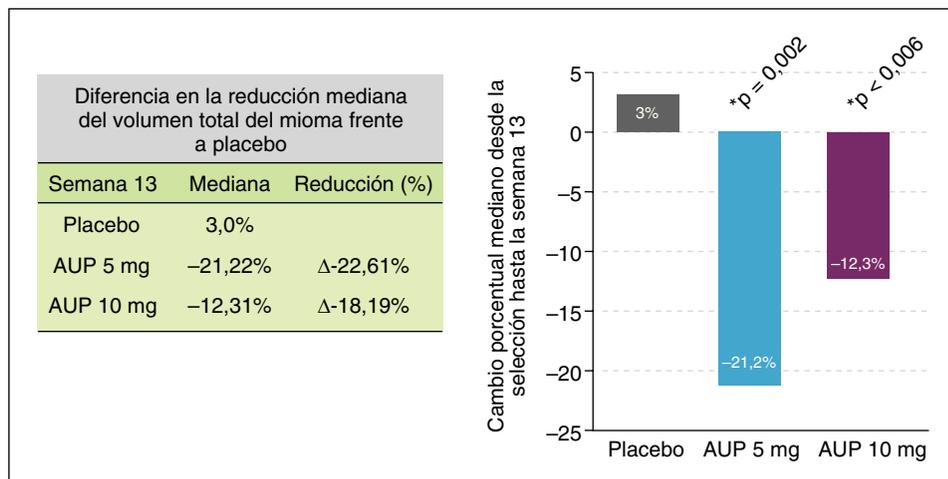


Figura 9 PEARL I: efecto sobre el volumen del mioma. AUP: acetato de ulipristal. Tomada de Donnez et al⁸.

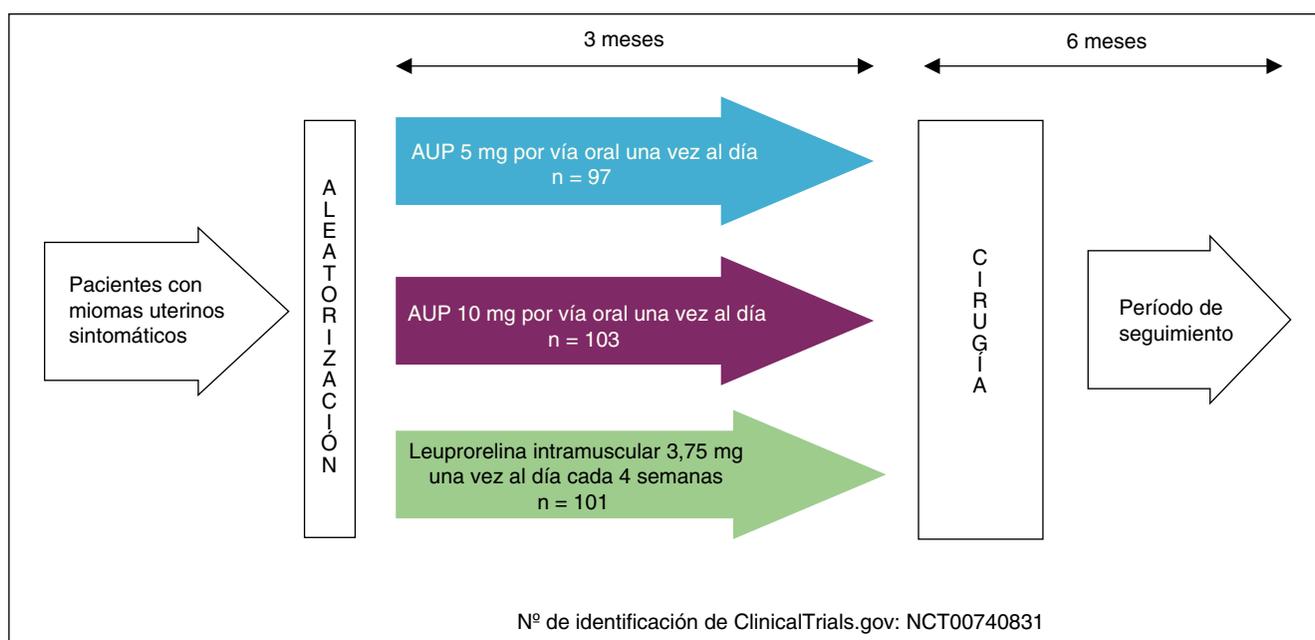


Figura 10 Diseño del ensayo clínico PEARL II. Estudio fase III, prospectivo, aleatorio, doble ciego y comparado contra producto de referencia (análogo de la hormona liberadora de gonadotropina [GnRH]). AUP: acetato de ulipristal.

das en la parte B del estudio, con visitas en la semana 17, 26 y 38 desde el inicio del estudio.

2. **Población del estudio.** Pacientes premenopáusicas con miomas uterinos sintomáticos y sangrado uterino (PBAC > 100), con indicación de cirugía (histerectomía, miomectomía, embolización de la arteria uterina o ablación endometrial).

3. **Objetivos del estudio** (tabla 3).

- **Objetivo primario.** Demostrar la eficacia no inferior del acetato de ulipristal frente a un análogo de la GnRH (acetato de leuprolide), previo a la cirugía, para reducir el sangrado uterino excesivo causado por los miomas uterinos.
- **Objetivos secundarios.** Demostrar la eficacia del acetato de ulipristal sobre la sintomatología relacionada con los miomas, en cuanto a calidad de vida y dolor, y en la reducción del volumen uterino y de los 3 miomas de mayor tamaño.

- **Objetivos exploratorios.** Porcentaje de pacientes que tuvieron una cirugía menos invasiva que la planificada, o que se canceló la cirugía por la mejoría importante al final del tratamiento, y porcentaje de pacientes con transfusión de sangre.

- **Objetivos de seguridad.** Demostrar la superior seguridad y tolerancia del acetato de ulipristal frente a un análogo de la GnRH en relación con los síntomas de castración y sus efectos adversos, especialmente los valores séricos de 17 beta estradiol y los sofocos.

4. **Resultados del PEARL II.** A los 3 meses del tratamiento, el control del sangrado uterino (PBAC < 75) fue del 90% en el grupo de 5 mg de ulipristal, 98% en el de 10 mg y 89% en el grupo de leuprolide (fig. 11). El sangrado fue controlado a los 3 meses, en los 3 grupos de tratamiento, pero el sangrado excesivo fue controlado más rápidamente en los grupos de ulipristal, comparados con leuprolide ($p < 0,001$). Ade-

Tabla 3 Objetivos principales y secundarios del PEARL II

Objetivos primarios

Demostrar una eficacia no inferior del acetato de ulipristal frente a un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina en la reducción del sangrado uterino excesivo causado por los miomas uterinos antes de la cirugía

Objetivos coprimarios de seguridad

Demostrar una seguridad y tolerabilidad superiores del acetato de ulipristal frente a un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina en relación a los sofocos y los niveles de estradiol

Objetivos secundarios

Demostrar la mejoría de los síntomas del mioma (p. ej., calidad de vida, dolor)

Evaluar la capacidad del acetato de ulipristal para:

- Reducir el volumen de los 3 miomas mayores
- Reducir el volumen uterino

Evaluar la seguridad global del acetato de ulipristal en pacientes con miomas uterinos

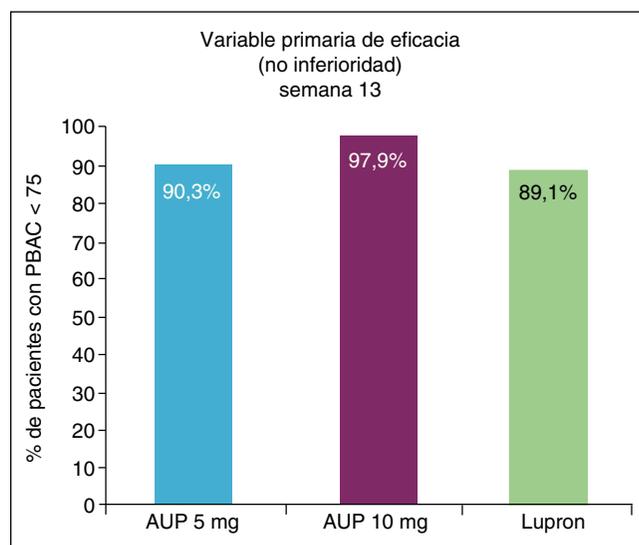


Figura 11 Objetivo primario del PEARL II: control del sangrado. AUP: acetato de ulipristal. Tomada de Donnez et al⁹.

más, la amenorrea fue inducida más rápidamente (fig. 12) en las pacientes con ulipristal que con un análogo ($p < 0,001$). En los 3 grupos de tratamiento se reduce el volumen de los miomas (fig. 13), 36% en el grupo de 5 mg de ulipristal, 42% en el de 10 mg y 53% en el de leuprolide. Los 3 grupos mostraron similar mejoría en la calidad de vida, dolor y valores de Hgb. Al final del tratamiento, la mitad de las pacientes tuvo cirugía, y de estas, el 60% fue una cirugía menos invasiva que la programada.

Los valores de estradiol se mantienen en 64 pg/ml, y 60,5 pg/ml en los grupos de 5 y 10 mg de ulipristal, mientras que en el grupo de leuprolide bajan a valores de menopausia (25

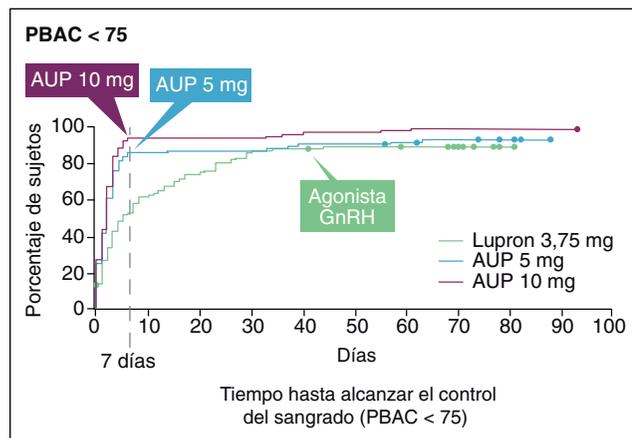


Figura 12 Normalización del sangrado en los distintos grupos de tratamiento del PEARL II. AUP: acetato de ulipristal. Tomada de Donnez et al⁹.

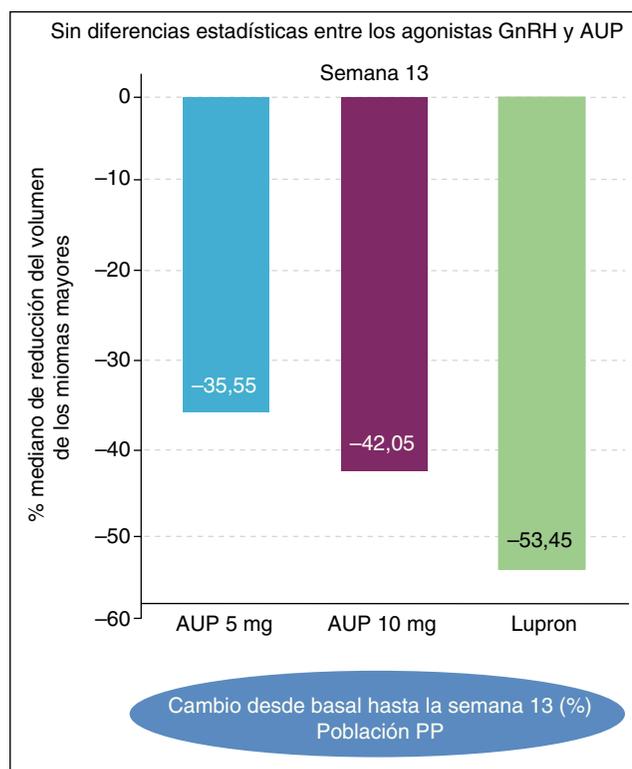


Figura 13 PEARL II: efecto sobre la reducción del volumen de los miomas. AUP: acetato de ulipristal.

pg/ml) ($p < 0,001$). Los sofocos se presentan menos frecuentemente en los grupos de ulipristal que en el grupo de acetato de leuprolide ($p < 0,001$ para la comparación de ambos grupos) (fig. 14).

El marcador de resorción ósea, telopéptido C terminal del colágeno tipo I (CTX tipo I), fue significativamente más elevado en el grupo de leuprolide que en los de ulipristal ($p < 0,001$).

Al analizar el subgrupo de pacientes ($n = 135$) que no tuvieron cirugía, después de finalizar el tratamiento se observó que en el grupo de leuprolide el volumen de los miomas se incrementó rápidamente. En la semana 38, el volumen

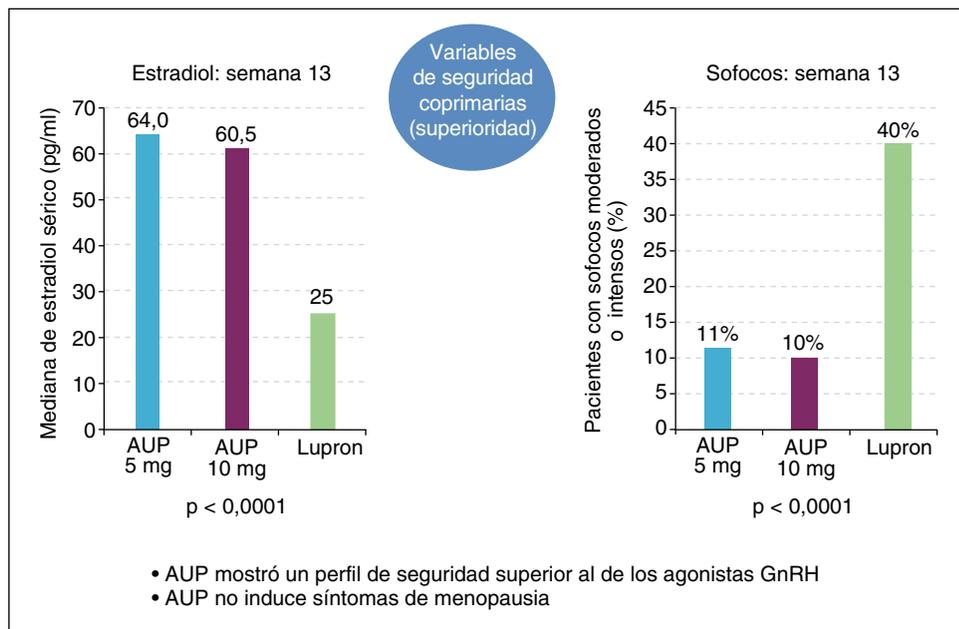


Figura 14 PEARL II: perfil de seguridad del acetato de ulipristal comparado con leuprolide: análisis del estradiol y los sofocos al final del tratamiento (semana 13). AUP: acetato de ulipristal.

total era prácticamente el mismo que al inicio del estudio, en el grupo del análogo de la GnRH, mientras que en los grupos de ulipristal, el volumen total de los miomas se mantenía 6 meses después de finalizar el tratamiento (fig. 15).

Conclusión sobre la eficacia clínica del ulipristal

El objetivo principal del tratamiento con ulipristal en los estudios fase III fue reducir el excesivo sangrado menstrual,

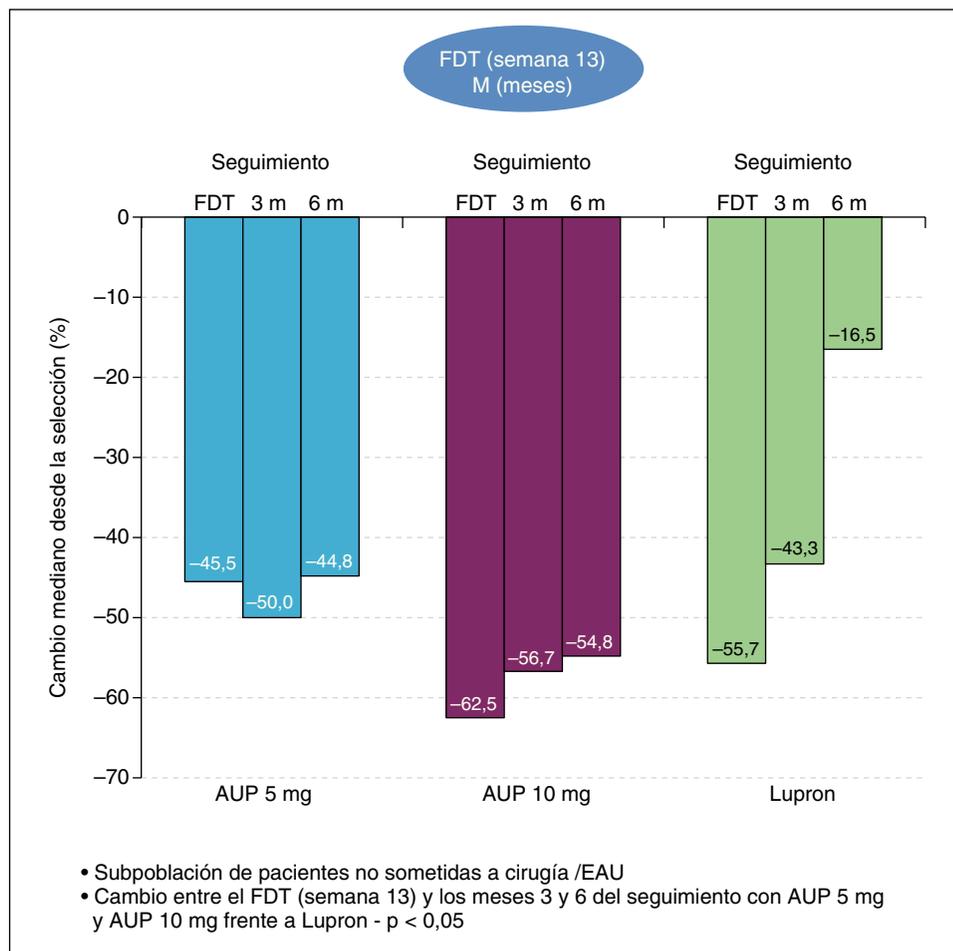


Figura 15 PEARL II: reducción porcentual del volumen de los 3 miomas mayores en las semanas 13, 26 y 38. AUP: acetato de ulipristal.

la anemia y los síntomas relacionados con el mioma antes de la cirugía.

Con relación al sangrado excesivo y la anemia, el acetato de ulipristal fue superior, comparado con placebo, después de 3 meses de tratamiento y no inferior a los análogos de la GnRH (acetato de leuprolide).

En el estudio de ulipristal comparado con placebo, el sangrado fue controlado en los primeros 8 días después de iniciar el tratamiento en la mayoría de las pacientes con ulipristal, pero en pocas pacientes en el grupo placebo.

El tratamiento con ulipristal reduce los miomas sin suprimir las concentraciones de estradiol. Por el contrario, los análogos de la GnRH reducen las concentraciones de estradiol de manera drástica, hasta valores de castración, con los riesgos asociados de sofocos y pérdida de masa ósea²⁶.

En el estudio de ulipristal comparado con un análogo de la GnRH, en el grupo de pacientes que no sufrieron cirugía, el volumen de los miomas empieza a incrementarse 1 mes después de la última dosis de leuprolide, mientras que en las pacientes tratadas con ulipristal, la reducción del volumen de los miomas se mantiene hasta 6 meses después de finalizar el tratamiento. También la amenorrea es más rápida en los grupos de ulipristal, entre 5-7 días después del inicio de la terapia, frente a 21 días en el grupo de leuprolide.

En resumen, el acetato de ulipristal es más eficaz que el placebo para controlar el sangrado uterino, disminuir el tamaño de los miomas y reducir la sintomatología asociada a los miomas con menorragia y anemia, durante 3 meses, en tratamiento preoperatorio de los miomas.

También, el acetato de ulipristal, a dosis de 5 y 10 mg durante 3 meses, fue no inferior a una inyección mensual de acetato de leuprolide para el control del sangrado uterino en miomas sintomáticos antes de la cirugía y con un mejor perfil en cuanto a efectos adversos.

Otro aspecto importante del acetato de ulipristal es la posibilidad de posponer la cirugía e incluso evitarla, ya que la cancelación de la cirugía fue alta en todos los grupos de tratamiento.

Como se ha visto, los efectos beneficiosos del acetato de ulipristal continúan después del cese del tratamiento, al menos hasta 6 meses, lo que no sucede con los análogos de la GnRH.

Los relevantes efectos clínicos del acetato de ulipristal hacen de este un fármaco para el tratamiento preoperatorio de los miomas sintomáticos, con un mejor balance coste-beneficio que los análogos de la GnRH.

Seguridad y tolerabilidad

El acetato de ulipristal fue evaluado en cuanto a toxicidad en animales, ratas y monos, durante 6 y 9 meses, respectivamente. Además se hicieron estudios de reproducción y desarrollo en ratas y conejas, y se llevaron a cabo estudios in vitro e in vivo de genotoxicidad y fototoxicidad. En los análisis efectuados, según las guías estandarizadas, con diferentes concentraciones y dosis, ninguna genotoxicidad potencial fue evidente.

Teniendo en cuenta el metabolismo del acetato de ulipristal y la limitadísima excreción de ulipristal no metabolizado, es improbable que su uso terapéutico represente un riesgo para el medio ambiente.

La seguridad clínica se ha demostrado en los 4 ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, con dosis repetidas, en la población de mujeres elegidas para los estudios de miomas uterinos sintomáticos, y en 17 estudios en mujeres sanas que precisaron contracepción de emergencia, 2 con dosis repetidas y 15 con dosis única.

Si tenemos en cuenta los datos de análisis intermedio del estudio fase IIIb (PGL07-026) en curso, y que está próximo a finalizar, un total de 529 pacientes han estado expuestas, al menos 3 meses, a una dosis de 5 mg o más. Los parámetros estudiados para control de la seguridad fueron: examen físico, signos vitales, electrocardiograma (12 derivaciones), análisis de laboratorio, ecografía de los ovarios, medida del grosor endometrial y biopsias de endometrio.

Los efectos adversos y su frecuencia son: cefalea 6,4%; quistes ováricos 1,5%, que desaparecen espontáneamente en pocas semanas; sofocos 1% en el estudio de ulipristal frente a placebo; incremento del grosor endometrial (> 16 mm) 10-15%, que desaparece espontáneamente 1 mes después del tratamiento. También se citan otros efectos adversos con escasa incidencia: tensión mamaria, dolor abdominal, gripe, catarro o nasofaringitis.

Los cambios endometriales con los moduladores selectivos del RP (fig. 16) ya habían sido estudiados con anterioridad⁵³⁻⁵⁵, pero su reversibilidad no había sido analizada hasta ahora. Durante los 3 meses de tratamiento con ulipristal puede ocurrir aumento del grosor endometrial, que en un 10-15% puede ser > 16 mm. Este engrosamiento es asintomático y desaparece al finalizar el tratamiento y la reanudación de la menstruación. Asimismo pueden observarse cambios en la histología endometrial, que son reversibles tras la supresión del tratamiento. Estos cambios histológicos se denominan *cambios endometriales asociados a los moduladores del receptor de la progesterona* o CEAP (PAEC en la terminología inglesa). Dicho patrón se ha observado aproximadamente en el 60% de las pacientes

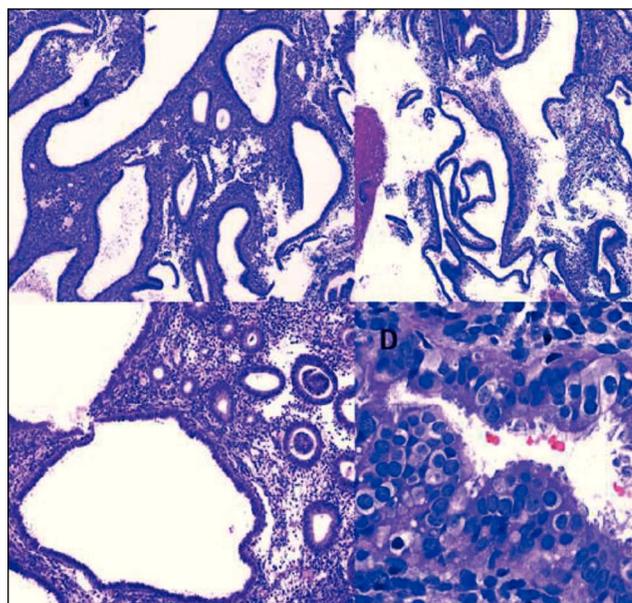


Figura 16 Efecto de los moduladores selectivos del receptor de la progesterona (MRP) sobre el endometrio. Imagen cortesía de A. Williams (Edimburgo).

tratadas con acetato de ulipristal durante 3 meses y se ha demostrado que es reversible tras finalizar el tratamiento y no debe confundirse con la hiperplasia endometrial. Así, la incidencia de cambios endometriales, en la semana 38 de los ensayos clínicos fase III, 6 meses después de finalizar el tratamiento, fue similar a la observada en el momento del *screening*. En la semana 13, al finalizar el tratamiento en los ensayos fase III, las biopsias de endometrio se evaluaron por 3 patólogos independientes y no hubo casos de hiperplasias, ni lesiones premalignas o malignas; sin embargo, los cambios endometriales benignos no fisiológicos fueron mayores en los grupos de ulipristal que en el grupo placebo. En el ensayo clínico de ulipristal frente a acetato de leuprolide hubo 1 caso de hiperplasia simple en el grupo que recibía 5 mg de ulipristal. A las 38 semanas, las pacientes que habían recibido ulipristal mostraron cambios benignos no fisiológicos en la misma proporción que con leuprolide, excepto 1 paciente en el grupo de leuprolide, que presentó una hiperplasia simple.

La frecuencia de efectos adversos no varía, de manera estadísticamente significativa, entre los grupos de ulipristal y placebo.

En los ensayos clínicos queda bien demostrada la seguridad de acetato de ulipristal en el tratamiento preoperatorio de miomas uterinos sintomáticos durante 3 meses.

Los autores del artículo participamos en el estudio PEARL II^o, y en la actualidad participamos en el PEARL III, y podemos afirmar que el acetato de ulipristal es eficaz para el tratamiento preoperatorio de los miomas uterinos sintomáticos, y es muy bien tolerado por las pacientes.

Valor terapéutico del acetato de ulipristal en pacientes con miomas uterinos sintomáticos

El acetato de ulipristal está indicado en el tratamiento de los miomas uterinos sintomáticos por su eficacia clínica, seguridad y escasos efectos adversos:

- Reduce el sangrado excesivo de manera rápida e induce amenorrea.
- No tiene efecto *flare up*.
- Reduce el tamaño y volumen de los miomas de manera significativa.
- Las concentraciones de estradiol se mantienen en valores de fase folicular media y, por tanto, no hay sintomatología climatérica durante su utilización.
- No afecta a la masa ósea (no es necesario asociar antirresortivos).
- No es necesaria terapia *add back*.
- Al cesar el tratamiento, la menstruación se produce al cabo de 1 mes.
- La reducción del volumen del mioma se mantiene hasta 6 meses después de finalizar el tratamiento.
- A los 3 meses de tratamiento, el 50% de las pacientes no precisaron cirugía.
- El 60% de las operadas tiene cirugía menos invasiva que la programada.
- No afecta al plano de escisión en la miomectomía.
- No produce cambios endometriales malignos ni premalignos.
- El perfil coste-beneficio es favorable al ulipristal comparado con acetato de leuprolide.

Al contrario, los análogos de la GnRH no inducen con tanta rapidez amenorrea (30 días, frente a 7 días del ulipristal) y, por tanto, la disminución del sangrado y anemia son más lentos. Tienen efecto *flare up* y pueden producir mayor sangrado en el primer mes de tratamiento. Reducen el estradiol a valores de castración y, como consecuencia, las pacientes padecen severos sofocos y pérdida de masa ósea. Es necesaria terapia *add back* y antirresortivos. El mioma vuelve a crecer ya al mes de finalizar el tratamiento.

La mayoría de los estudios con análogos en el tratamiento de los miomas, según datos de la Cochrane, son de 3 a 4 meses y en ocasiones de 6 meses. Si a esto añadimos la necesidad de terapia *add back* y antirresortivos, el perfil coste-beneficio es desfavorable para los análogos en comparación con el ulipristal.

Conclusiones

En el manejo de los miomas uterinos sintomáticos debe tenerse en cuenta las necesidades presentes de la mujer y la gravedad de la sintomatología. Asimismo, las diferentes posibilidades terapéuticas han de valorarse en el contexto de coste-efectividad y riesgo-beneficio, lo que puede limitar el uso de terapias a largo plazo. En las mujeres que no desean conservar la fertilidad, la histerectomía puede ser una definitiva y adecuada solución, puesto que se asocia a una alta tasa de satisfacción. Debe realizarse histerectomía vaginal o laparoscópica preferentemente, siempre que sea posible. La miomectomía es una opción para las mujeres que desean conservar la fertilidad, pero deben ser advertidas de las posibilidades de recidiva y la necesidad de futuras intervenciones. En los miomas intracavitarios, no mayores de 4 cm de diámetro, la resección histeroscópica es el tratamiento de elección. A las pacientes que desean conservar el útero se les puede ofrecer la embolización de la arteria uterina, advirtiéndoles de los riesgos, de cuál es la eficacia a largo plazo, la fertilidad posterior, los posibles fracasos de esta técnica y la frecuencia de reintervenciones. Otras opciones, como la miólisis, están todavía en desarrollo y sin evidencia de claro beneficio. En las pacientes infértiles que presentan miomas intramurales que producen asimetría de la línea media y distorsionan la cavidad uterina, y van a ser sometidas a un programa de fertilización in vitro, la miomectomía puede estar indicada. En casos de hemorragia aguda por miomas intracavitarios debe realizarse la histeroscopia acompañada de tratamiento médico, pero en ocasiones hay que practicar una histerectomía. En miomas asintomáticos no está indicado el tratamiento con el fin de evitar una futura malignización del mioma.

El tratamiento médico de los miomas sintomáticos se ha basado hasta la fecha en progestágenos, DIU liberador de levonorgestrel, ácido tranexámico, AINE o análogos de la GnRH. Recientemente, el 27 de febrero de 2012, la Comisión Europea EMA (European Medicines Agency) ha aprobado Esmya[®] 5 mg, que contiene acetato de ulipristal, para el tratamiento preoperatorio de los miomas uterinos sintomáticos, a dosis de 5 mg diarios durante un periodo de 3 meses. El acetato de ulipristal pertenece a una nueva familia de fármacos, los denominados moduladores selectivos del RP.

En el tratamiento preoperatorio de los miomas uterinos sintomáticos, el acetato de ulipristal ha demostrado, con evidencia científica, eficacia y seguridad en un ensayo clínico, doble ciego, aleatorio y controlado con placebo que reduce el sangrado excesivo en los 8 primeros días del tratamiento. También es eficaz para reducir el tamaño de los miomas, la sintomatología y la anemia. En otro ensayo clínico, doble ciego, aleatorio y frente a producto de referencia (análogo de la GnRH), el acetato de ulipristal ha demostrado ser *no inferior* a los análogos de la GnRH en la reducción del sangrado y la disminución del tamaño de los miomas. El acetato de ulipristal es superior al análogo de la GnRH en la rapidez de conseguir la amenorrea (entre 5 y 7 días después de iniciar la terapia). La reducción de los miomas tratados con acetato de

ulipristal se mantiene hasta 6 meses después de cesar el tratamiento, mientras que con los análogos su volumen empieza a aumentar de nuevo al mes. Con acetato de ulipristal, la producción de estrógenos se mantiene en valores de fase folicular, por lo que no hay sofocos ni pérdida de masa ósea. Un aspecto importante del acetato de ulipristal es la posibilidad de posponer o evitar la cirugía en un elevado número de casos. Después del tratamiento, un 60% de las pacientes operadas tuvo una cirugía menos invasiva que la programada antes de iniciarse el tratamiento.

Los evidentes y beneficiosos efectos clínicos del acetato de ulipristal hacen de este un fármaco innovador y eficaz en el tratamiento preoperatorio de los miomas uterinos y con un mejor balance coste-beneficio que los análogos de la GnRH.

Puntos clave

Características y mecanismo de acción del acetato de ulipristal

Desde el descubrimiento de la mifepristona se han sintetizado varios compuestos similares, que pueden agruparse en una amplia familia de ligandos del receptor de la progesterona. Esta familia incluye agonistas puros, como la progesterona, y en el otro extremo estarían los antagonistas puros.

Los moduladores selectivos del receptor de la progesterona tienen propiedades mixtas, agonistas-antagonistas, y ocupan una posición intermedia del espectro. Expresan actividad agonista o antagonista dependiendo del tejido diana.

Miomas: perspectiva clínica

La alta prevalencia de los miomas y sus complicaciones no están en concordancia con la escasa investigación sobre estos, en comparación con otras enfermedades, y en consecuencia las innovaciones terapéuticas son escasas.

Tratamiento médico

Desde que en 1995 la FDA (Food and Drug Administration) aprobara el acetato de leuprolide para el tratamiento preoperatorio de los miomas, no teníamos ninguna innovación terapéutica hasta la aprobación de Esmya® 5 mg por la Comisión Europea EMA (European Medicines Agency) el 27 de febrero de 2012.

Hasta la fecha no disponíamos de tratamientos médicos eficaces para los miomas uterinos sintomáticos. Tampoco los tratamientos médicos actuales actuaban con rapidez en el cese de los síntomas. Los análogos de la GnRH (hormona liberadora de gonadotropina) alteran de manera importante la función ovárica y consecuentemente producen sintomatología climatérica.

Tratamiento quirúrgico

A pesar de las constantes innovaciones en el tratamiento quirúrgico de los miomas, la histerectomía continúa siendo muy frecuente. Sería muy deseable, sin olvidar otras técnicas que deben ser todavía validadas, incrementar el número de equipos médicos, con suficiente formación y experiencia, en el empleo de las técnicas de laparoscopia.

Ensayos clínicos

El desarrollo clínico del acetato de ulipristal 5 mg, como tratamiento médico preoperatorio durante 3 meses, se publicó en 2 artículos en *New England Journal of Medicine* el 2 de febrero de 2012. Los artículos recogen los datos de investigación de los estudios fase III (PEARL I Y PEARL II). La calidad de la investigación mereció un editorial de *New England Journal of Medicine* en el mismo número (N Engl J Med. 2012;366).

El acetato de ulipristal detiene el sangrado de manera más rápida que los análogos de la GnRH (7 frente a 30 días) y reduce el tamaño del mioma de manera significativa y mantenida. A diferencia de los análogos de la GnRH, la reducción del volumen del mioma se mantiene tras 6 meses de finalizar el tratamiento.

El acetato de ulipristal no produce sintomatología climatérica. Contrariamente a los análogos de la GnRH, las concentraciones de estradiol se mantienen en valores de fase folicular media. Al cesar el tratamiento, la menstruación se produce al mes.

A los 3 meses de tratamiento con acetato de ulipristal, el 50% de las pacientes no precisó cirugía y el 60% de las operadas tuvo cirugía menos invasiva que la programada antes del tratamiento.

El acetato de ulipristal no produce cambios endometriales malignos ni premalignos. Los cambios endometriales asociados a los moduladores del receptor de la progesterona son reversibles tras la finalización del tratamiento. Este patrón se observa en el 60% de las pacientes tratadas durante 3 meses.

Conclusiones

Los beneficiosos efectos clínicos del acetato de ulipristal 5 mg hacen de este un fármaco innovador y eficaz en el tratamiento de los miomas uterinos y con un mejor balance coste-beneficio que los análogos de la GnRH.

Conflicto de intereses

El Dr. Francisco Vázquez declara haber recibido honorarios por actividades formativas o asesoría científica de MSD, Procter and Gamble, Servier, Effik, Ipsen Pharma, Lilly, Gedeon Richter y HRA Pharma. El Dr. Joaquín Calaf ha recibido honorarios por actividades formativas o de asesoría científica de MSD, Bayer, Pfizer, Gedeon Richter, Isdin y Casen Fleet. Manifiestan asimismo que las remuneraciones de las citadas actividades no han influido en el contenido de este artículo.

El resto de autores declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Buttram VC Jr, Reiter RC. Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology, and management. *Fertil Steril.* 1981;36:433-45.
- Downes E, Sikirica V, Gilabert-Estelles J, Bolge SC, Dodd SL, Mroulis C, et al. The burden of uterine fibroids in five European countries. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;152:96-102.
- Walter CL, Stewart EA. Uterine fibroids: the elephant in the room. *Science.* 2005;308:1589-92.
- Rowe MK, Kanouse DE, Mittman BS, Berstein SJ. Quality of life among women undergoing hysterectomies. *Obstet Gynecol.* 1999;93:915-21.
- Jacobson GF, Shaber RE, Armstrong MA, Hung YY. Hysterectomy rates for benign indications. *Obstet Gynecol.* 2006;107:1278-83.
- Lethabay A, Vollenhoven B, Sowter M. Efficacy of pre-operative gonadotrophin hormone releasing analogs for women with uterine fibroids undergoing hysterectomy or myomectomy: a systematic review. *BJOG.* 2002;109:1097-108.
- Stewart EA. Uterine fibroids and evidence-based-medicine. Not an xymoron. *N Engl J Med.* 2012;366:471-2.
- 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;366:409-20.
- 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.* 2012;366:421-32.
- Sherman MC, Corvol PL, O'Malley BW. Progesterone binding components of chick oviduct. 1. Preliminary characterization of cytoplasmic components. *J Biol Chem.* 1970;245:6085-96.
- Loosfelt H, Atger M, Misrahi M, Guiochon-Mantel A, Meriel C, Logeat F, et al. Cloning and sequence analysis of rabbit progesterone-receptor complementary DNA. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1986;83:9045-9.
- Philibert D, Daraedt R, Teutsch G. RU 38486: a potent antigluco-corticoid in vivo. The VII International Congress of Pharmacology, Tokyo, Japan.
- Chabbert-Buffet N, Pintiaux-Kairis A, Bouchard P. Effects of the progesterone receptor modulator VA2914 in a continuous low dose on the hypothalamic-pituitary-ovarian axis and endometrium in normal women: a prospective, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:3582-9.
- Chwalisz K, Pérez MC, Demanno D, Winkel C, Schubert G, Elger W. Selective progesterone receptor modulator development and use in treatment of leiomyomata and endometriosis. *Endocr Rev.* 2005;26:423-38.
- Bouchard P, Chabbert-Buffet N, Fauser BC. Selective progesterone receptor modulators in reproductive medicine: pharmacology, clinical efficacy and safety. *Fertil Steril.* 2011;96:1175-89.
- Duan WR, Garner DS, Williams SD, Funckes-Shippy CL, Spath IS, Blomme EA. Comparison of immunohistochemistry for activated caspase-3 and cleaved cytokeratin 18 with the TUNEL method for quantification of apoptosis in histological sections of PC-3 subcutaneous xenografts. *J Pathol* 2003; 199:221-8.
- Xu Q, Ohara N, Chen W, Liu J, Sasaki H, Morikawa A, et al. Progesterone receptor modulator CDB-2914 down-regulates vascular endothelial growth factor, adrenomedullin and their receptors and modulates progesterone receptor content in cultured human uterine leiomyoma cells. *Hum Reprod.* 2006;21:2408-16.
- Horak P, Mara M, Dunder P, Kubinova K, Kuzel D, Hudecek R, et al. Effect of a selective progesterone receptor modulator on induction of apoptosis in uterine fibroids in vivo. *Int J Endocrinol.* 2012; doi:10.1155/2012/436174.
- Gliklich RE, Leavy MB, Velentgas P, Campion DM, Mohr P, Sabharwal R, et al. Identification of future research needs in the comparative management of uterine fibroids disease: a report on the priority-setting process, preliminary data analysis, and research plan. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2011. Disponible en: http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/152/642/DEcidE31_UterineFibroid_03-07-2011.pdf
- Viswanathan M, Hartman K, McKoy N, Stuart G, Raukins N, Thieda P, et al. Management of uterine fibroids: An update of the evidence. Evidence Report/Technology Assessment N° 154. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2007. Disponible en: www.ahrq.gov
- Myers ER, Barber MD, Gustilo-Ashby T, Couchman G, Matchar DB, McCrory DC. Management of uterine leiomyomata what do we really know? *Obstet Gynecol.* 2002;100:8-17.
- Ylikorkala O, Pekonen F. Naproxen reduces idiopathic but not fibromyoma-induced menorrhagia. *Obstet Gynecol.* 1986;68:10-2.
- Murphy AA, Morales AJ, Kettel LM, Yen SS. Regression on uterine leiomyomata to the antiprogestosterone RU486: dose-response effect. *Fertil Steril.* 1995;64:187-90.
- Steinauer J, Pritts EA, Jackson R, Jacoby AF. Systematic review of mefipristone for treatment of uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol.* 2004;103:1331-6.
- Grigorieva V, Chen-Mok M, Tarasova M, Mijhailov A. Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine system to treat bleeding related to uterine leiomyomas. *Fertil Steril.* 2003;79:1194-8.
- Leminen H, Hurskainen R. Tranexamic acid for the treatment of heavy menstrual bleeding: efficacy and safety. *Int J Womens Health.* 2012;4:413-21.
- Beaumont H, Augood C, Duckitt K, Lethabay A. Danazol for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(3):CD001017.
- Schlaff WD, Zerhouni EA, Huth JA, Chen J, Damewood MD, Rock JA. A Placebo-controlled trial of a depot gonadotropin-releasing hormone analogue (leuprolide) in the treatment of uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol.* 1989;74:856-62.
- Letterie GS, Goddington CC, Winkel CA, Shawker TH, Loriaux DL, Collins RL. Efficacy of a gonadotropin-releasing hormone agonist in the treatment of uterine leiomyomata: long-term follow-up. *Fertil Steril.* 1989;51:951-6.
- Leather AT, Studd JW, Watson NR, Holland EF. The prevention of bone loss in young women treated with GnRH analogues with "add-back" estrogen therapy. *Obstet Gynecol.* 1993;81:104-7.
- Palomba S, Sammartino A, Di Carlo C, Affinito P, Zullo F, Nappi C. Effects of raloxifene treatment on uterine leiomyomata in postmenopausal women. *Fertil Steril.* 2002;78:63-8.

32. Ravina JH. History of embolization of uterine myoma. In: Tulandi T, editor. *Uterine fibroids: embolization and other treatments*. Cambridge: Cambridge University Press; 2003. p. 80-2.
33. Walker WJ, Barton-Smith P. Long-term follow up of uterine artery embolization an effective alternative in the treatment of fibroids. *BJOG*. 2006;113:464-8.
34. The REST Investigators. Uterine-artery embolization versus surgery for symptomatic uterine fibroids. *N Engl J Med*. 2007;356:360-70.
35. Tulandi T. Treatment of uterine fibroids - Is surgery obsolete? *N Engl J Med*. 2007;356:411-3.
36. Parker WH. Uterine myomas: management. *Fertil Steril*. 2007;88:255-71.
37. Goodwin SC, Bradley LD, Lipman JC, Stewart EA, Noshier JL, Sterling KM, et al. Uterine artery embolization versus myomectomy: a multicentre comparative study. *Fertil Steril*. 2006;85:14-21.
38. Lethabay A, Hickey M, Garry R, Penninx J. Endometrial resection/ablation techniques for heavy menstrual bleeding. *Cochrane database Syst Rev*. 2009;(4):CD001501.
39. Bonney V. The technique and results of myomectomy. *Lancet*. 1993;220:171-7.
40. Sawin SW, Pilevsky ND, Berlin JA, Barnhart KT. Comparability of perioperative morbidity between abdominal myomectomy and hysterectomy for women with uterine leiomyomata. *Am J Obstet Gynecol*. 200;183:1448-55.
41. Frederick J, Fletcher H, Simeon D, Mullings A, Hardie M. Intramyometrial vasopressin as a haemostatic agent during myomectomy. *Br J Obstet Gynaecol*. 1994;101:435-7.
42. Wattiez A, Alcocer J, Vázquez Rodríguez A. 1,400 gram multiple myomectomy using chardonnos knife and colpotomy. *WebSurg the e-surgical reference*. Disponible en: <http://www.websurg.com/MEDIA/?noheader=1&doi=vd01en3500>
43. Mais V, Ajossa S, Guerreiro S, Mascia M, Solla E, Melis GB. Laparoscopic versus abdominal myomectomy: a prospective, randomized trial to evaluate benefits in early outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;174:654-8.
44. Cohen LS, Valle RF. Role of vaginal sonography and hysterosonography in the endoscopic treatment of uterine myomas. *Fertil Steril*. 2000;73:197-204.
45. Pritts EA. Fibroids and infertility: a systematic review of the evidence. *Obstet Gynecol Surv*. 2001;56:483-9.
46. Hillis SD, Marchbanks PA, Peterson HB. Uterine size and risk of complications among women undergoing abdominal hysterectomy for leiomyomas. *Obstet Gynecol*. 1996;87:539-43.
47. Summitt RL Jr, Stovall TG, Lipscomb GH, Ling FW. Randomized comparison of laparoscopy-assisted vaginal hysterectomy with standard vaginal hysterectomy in an outpatient setting. *Obstet Gynecol*. 1992;80:895-901.
48. Garry R, Fountain J, Mason S, Hawe J, Napp V, Abbott J, et al. The eVALuate Study: two parallel randomized trials, one comparing laparoscopic with abdominal hysterectomy, the other comparing laparoscopic with vaginal hysterectomy. *BMJ*. 2004;328:129.
49. Levens ED, Potlog-Nahari C, Armstrong AY, Wesley R, Premkumar A, Bliethe DL, et al. CDB-2914 for uterine leiomyomata treatment: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2008;111:1129-36.
50. Nieman LK, Blocker W, Nansel T, Mahoney S, Reynolds J, Bliethe D, et al. Efficacy and tolerability of CDB-2914 treatment for symptomatic uterine fibroids: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IIb study. *Fertil Steril*. 2011;95:767-72.
51. Higham JM, O'Brien PM, Shaw RW. Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart. *Br J Obstet Gynaecol*. 1990;97:734-9.
52. Melzack R. The Short Form McGill Pain Questionnaire. *Pain*. 1987;188:111-23.
53. Chabbert-Buffet N, Pintiaux-Kairis A, Bouchard P. Effects of the progesterone receptor modulator VA2914 in a continuous low dose on the hypothalamic-pituitary-ovarian axis and endometrium in normal women: a prospective, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:3582-9.
54. 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*. 2008;21:591-8.
55. Horne FM, Bliethe DL. Progesterone receptor modulators and the endometrium: changes and consequences. *Hum Reprod Update*. 2007;13:567-80.