



## Artículo Especial

### Papel actual del acetato de ulipristal en el tratamiento de los síntomas asociados a los miomas uterinos

#### Current role of ulipristal acetate in the management of uterine fibroids

Mikel Goitia Ibarra<sup>1</sup>, Ignacio Cristóbal García<sup>2</sup>, Javier Monleón Sancho<sup>3</sup>, María Rosa Oña López<sup>4</sup>, Francisco Raga Baixauli<sup>5</sup>, María Luisa Cañete Palomo<sup>6</sup>, Jorge Fernández Parra<sup>7</sup>, Fernando Abellán-García Sánchez<sup>8</sup>, Alicia Hernández Gutiérrez<sup>9</sup>, Meritxell Gracia Quero<sup>10</sup> y Francisco Carmona Herrera<sup>10</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Cruces. Bilbao. <sup>2</sup>Hospital Clínico San Carlos. Madrid. Universidad Francisco de Vitoria. Madrid. <sup>3</sup>Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia. <sup>4</sup>Hospital Universitario Virgen de Valme. Sevilla. <sup>5</sup>Hospital Clínico Universitario. Valencia. <sup>6</sup>Hospital Quirónsalud. Toledo. <sup>7</sup>Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. <sup>8</sup>Derecho Sanitario Asesores. Madrid. <sup>9</sup>Hospital Universitario La Paz. Madrid. <sup>10</sup>Instituto Clínic de Ginecología, Obstetricia y Neonatología. Hospital Clínic i Provincial. Barcelona

Los miomas uterinos son tumores benignos que aparecen en la mujer en edad reproductiva. Representan el tumor pélvico más frecuente en la mujer, con una incidencia acumulada de hasta el 70-80% de las mujeres en el momento de inicio de la menopausia, alrededor de los 50 años (1). En el 25-30% de las mujeres los miomas son sintomáticos, y causan importante morbilidad (sangrado uterino anormal, dolor, síntomas compresivos, infertilidad), que requiere tratamiento (2).

El manejo de los miomas debe ser, como norma general, lo menos agresivo posible: un simple seguimiento en los asintomáticos, iniciando el manejo de los sintomáticos con tratamiento médico y reservando las técnicas invasivas para los casos de no respuesta al tratamiento farmacológico (3-6). El tratamiento histeroscópico de miomas submucosos debe considerarse también un procedimiento de primera línea (3-7).

El acetato de ulipristal (AUP) ha supuesto una revolución en el tratamiento de los miomas. Hoy en día es el único fármaco con indicación en ficha técnica para el tratamiento a largo plazo de miomas con síntomas moderados o graves. Está considerado como el tratamiento médico de mayor efectividad (6) en el control de los síntomas asociados a los miomas uterinos, y ha

demostrado su seguridad y eficacia en varios ensayos clínicos (8-13).

Tras la aparición de algunos casos de fallo hepático en pacientes tratadas con AUP, la EMA ha llevado a cabo durante el primer semestre de 2018 un exhaustivo estudio para esclarecer la posible relación causal entre AUP y los casos de hepatotoxicidad descritos (conocidos como *drug induced liver injury*, DILI, por su denominación en inglés). La decisión final de la Comisión Europea, con fecha de 8 de agosto de 2018, constituye el punto final de la mencionada evaluación, tras la cual se ha actualizado la ficha técnica y el prospecto del producto, incorporando las nuevas condiciones de prescripción y manejo del fármaco (14).

Se investigaron 7 casos, sobre un total de 765.000 pacientes tratadas. En 4 de esos casos las pacientes tuvieron que someterse a trasplante hepático. Queremos destacar que ningún caso fue considerado como claramente relacionado con AUP. La EMA también concluye que las características generales de AUP no respaldan que sea un fármaco que provoque típicamente hepatotoxicidad. También destaca la no aparición de indicios de toxicidad en estudios preclínicos o clínicos (14).

La EMA también evalúa, a la hora de establecer sus conclusiones, los riesgos y beneficios tanto del tratamiento

Recibido: 04/12/2018  
Aceptado: 11/12/2018

Goitia Ibarra M, Cristóbal García I, Monleón Sancho J, Oña López MR, Raga Baixauli F, Cañete Palomo ML, et al. Papel actual del acetato de ulipristal en el tratamiento de los síntomas asociados a los miomas uterinos. Prog Obstet Ginecol 2019;62(1):36-38. DOI: 10.20960/pog.00164

#### Correspondencia:

Mikel Goitia Ibarra  
Servicio de Ginecología y Obstetricia  
Hospital Universitario Cruces  
Plaza de Cruces, s/n  
48903 Baracaldo, Vizcaya  
e-mail: mikel.goitiaibarra@osakidetza.eus

farmacológico como del quirúrgico. En este sentido, y en la misma línea que lo hacen guías de práctica clínica como las NICE, pone en contexto la morbimortalidad asociada a las técnicas quirúrgicas (histerectomía, miomectomía) y reconoce que estas no son siempre un tratamiento adecuado, debido a la historia médica, la presencia de comorbilidades o la voluntad de la paciente de preservar su fertilidad o de no someterse a cirugía (6,14). Este punto es especialmente importante, por cuanto nos dará las claves para interpretar cuáles son las pacientes tributarias de tratamiento médico con AUP, en qué momento o durante cuánto tiempo.

En base a la investigación y conclusiones expuestas por la EMA, y desde la perspectiva de especialistas en el manejo de los miomas uterinos, creemos que en el momento actual puede ser interesante revisar los puntos claves del tratamiento de los miomas con AUP (*state of the art*) a modo de decálogo:

1. El balance beneficio/riesgo del fármaco sigue siendo favorable.
2. El tratamiento debe ser llevado a cabo por médicos expertos en el diagnóstico y manejo de los miomas uterinos, por lo que consideramos que el AUP debería ser prescrito por ginecólogos.
3. Las indicaciones terapéuticas actuales del AUP son prácticamente idénticas a las que existían antes de la evaluación de la EMA:
  - a. Tratamiento preoperatorio de los miomas: disponemos de 1 ciclo de tres meses para la reducción del tamaño y del sangrado y corrección de anemia. El objetivo sería realizar cirugías más sencillas, en mejores condiciones y con menor agresividad en lo que respecta a técnicas y vías de acceso. La indicación de tratamiento prequirúrgico debería vincularse a la posibilidad de realizar la cirugía en un tiempo razonable tras finalizar el tratamiento.
  - b. Tratamiento intermitente repetido: con el objetivo de conseguir un adecuado control clínico y volumétrico de los miomas y así evitar la cirugía o posponerla hasta el momento ideal, si esta fuera necesaria.
4. Cuando iniciemos un tratamiento intermitente repetido, la evidencia científica (10,11) nos dice que se deberían plantear 4 ciclos trimestrales de entrada (tratamiento de choque), ya que la respuesta será más intensa y persistente. Ciclos suplementarios (tratamiento de mantenimiento) se administrarían en función de la respuesta clínica, sin existir límite en cuanto a tiempo de prolongación del tratamiento o número de ciclos.
5. Cuando iniciamos un tratamiento con AUP con indicación prequirúrgica o con indicación de tratamiento intermitente repetido, hemos de saber que las circunstancias pueden cambiar. Debemos tener en cuenta que las pacientes pueden ser candidatas a un tratamiento (médico o invasivo) en un primer instante y después dejar de serlo, por lo que deberemos buscar la actuación idónea en cada momento.
6. Entendemos por paciente no candidata a un tratamiento aquella en la que, una vez valoradas las circunstancias individuales, dicho tratamiento no aparece como la opción idónea, considerando el balance beneficio/riesgo de todas las opciones. La opción idónea de tratamiento vendrá dada por el perfil clínico de la paciente, la tipología del mioma, las alternativas de manejo disponibles y las pautas marcadas por las guías de manejo clínico generales (3-7) o específicas de cada servicio. Existe, pues, una variedad de perfiles clínicos que no serán candidatas a cirugía. El perfil clínico de la paciente sintomática con deseo genésico cumplido aparece como la indicación más habitual para el manejo con AUP. Por otro lado, el uso de AUP dentro de una estrategia amplia de normalización anatómica de la cavidad uterina de cara a la búsqueda de gestación es otro de los perfiles que resulta evidente; en este tipo de pacientes será más frecuente combinar el tratamiento farmacológico con el quirúrgico (miomectomía) y, especialmente, buscar el momento idóneo para cada actuación.
7. Tras la evaluación por parte de la EMA no se ha podido demostrar ni descartar la asociación del AUP con daño hepático. Por ello, entendemos que la propuesta de la EMA de realizar analíticas seriadas del perfil hepático va a contribuir a una mayor tranquilidad de la paciente y del profesional. La realización de analíticas con más frecuencia durante los dos primeros ciclos se justifica porque la probabilidad de aparición de un DILI se da fundamentalmente durante los 6 primeros meses de tratamiento. Tratamientos prolongados no aumentan el riesgo de alteración hepática de este tipo.
8. Una vez reevaluadas las indicaciones del tratamiento con AUP, la EMA propone una serie de medidas para minimizar el eventual riesgo de fallo hepático:
  - a. El fármaco está contraindicado en pacientes con trastorno hepático subyacente. Debemos descartar la presencia de dicha alteración en la anamnesis inicial con la determinación de transaminasas hepáticas (alanina aminotransferasa –ALT– y aspartato aminotransferasa –AST–). Esta analítica debe tener una antigüedad máxima de tres meses antes del inicio del tratamiento y no superar el doble del límite máximo de la normalidad para iniciar el tratamiento.
  - b. Se realizarán determinaciones de transaminasas (ALT y AST) antes de cada nuevo ciclo, mensualmente durante los dos primeros ciclos y de 2 a 4 semanas al finalizar el tratamiento. Durante el ciclo los valores no deben superar en tres veces el límite máximo de la normalidad para poder seguir adelante con el tratamiento.

- c. Se debe informar a las pacientes sobre la sintomatología asociada al fallo hepático.
9. Respecto a la contraindicación en hepatopatía subyacente, se consideran en este grupo las enfermedades difusas (parenquimatosas) del hígado aunque estén inactivas (transaminasas normales), excepto la hepatitis C curada y la esteatosis hepática diagnosticada por imagen. No se consideran hepatopatías subyacentes las enfermedades focales (quistes, hemangiomas, adenomas) o alteraciones aisladas de la bioquímica (BQ) hepática (aumento de gamma-glutamil transferasa –gamma GT– o bilirrubina total –síndrome de Gilbert–).
10. Conforme a lo previsto en la Ley 41/2002, Básica de Autonomía del Paciente, el médico debe informar a la paciente sobre las opciones disponibles, recomendar la opción idónea en cada caso y, finalmente, consensuar con ella la actitud a tomar, y dejar constancia de todo ello en la historia clínica. Corresponde al médico, de acuerdo con su autonomía técnica y científica reconocida por la Ley 44/2003 de Ordenación de las Profesiones Sanitarias, valorar la opción de tratamiento idónea. Es en este contexto en el que es decisión final del clínico la consideración de una paciente como candidata o no candidata a un tratamiento.

## BIBLIOGRAFÍA

- Baird DD, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: Ultrasound evidence. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188(1):100-7.
- Stewart EA, Cookson CL, Gandolfo RA, Schulze-Rath R. Epidemiology of uterine fibroids: A systematic review. *BJOG* 2017;124(10):1501-12.
- Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Guía de manejo de miomas uterinos. ProSEGO 2015.
- Donnez J, Dolmans MM. Uterine fibroid management: From the present to the future. *Hum Reprod Update* 2016;22(6):665-86.
- Singh SS, Belland L, Leyland N, Von Riedemann S, Murji A. The past, present, and future of selective progesterone receptor modulators in the management of uterine fibroids. *Am J Obstet Gynecol* 2018;218(6):563-72.e1.
- National Institute for Health and Care Excellence. Heavy menstrual bleeding: Assessment and management. NICE Guidelines 2018.
- Laganà AS, Alonso Pacheco L, Tinelli A, Haimovich S, Carugno J, Ghezzi F, Mazzon I, Bettocchi S. Management of asymptomatic submucous myomas in women of reproductive age: A Consensus Statement from the Global Congress on Hysteroscopy Scientific Committee. *J Minim Invasive Gynecol* 2019;26(3):381-3.
- Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P, Puscasiu L, Zakharenko NF, Ivanova T, Ugocsai G, Mara M, Jilla MP, Bestel E, Terrill P, Osterloh I, Loumaye E; PEARL I Study Group. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N Engl J Med* 2012;366(5):409-20.
- Donnez J, Tomaszewski J, Vázquez F, Bouchard P, Lemieszczuk B, Baró F, Nouri K, Selvaggi L, Sadowski K, Bestel E, Terrill P, Osterloh I, Loumaye E; PEARL II Study Group. 2012. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *N Engl J Med* 2012;366:421-32.
- Donnez J, Vázquez F, Tomaszewski J, Nouri K, Bouchard P, Fauser BC, Barlow DH, Palacios S, Donnez O, Bestel E, Osterloh I, Loumaye E; PEARL III and PEARL III Extension Study Group. Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertil Steril* 2014;101(6):1565-73.e1-18.
- Donnez J, Donnez O, Matule D, Ahrendt HJ, Hudecek R, Zatik J, Kasilovskiene Z, Dumitrascu MC, Fernandez H, Barlow DH, Bouchard P, Fauser BC, Bestel E, Loumaye E. Long-term medical management of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertil Steril* 2016;105(1):165-73.e4.
- Simon J, Catherino WH, Segars J, Blakesley R, Chan A, Sniukiene V, Al-Hendy A. First US-based phase 3 study of ulipristal acetate (UPA) for symptomatic uterine fibroids (UF): Results of VENUS-I. *Fertil Steril* 2016;106(3):e376.
- Liu J, Soper D, Lukes AS, Gee P, Kimble T, Kroll R, Mallick M, Chan A, Sniukiene V, Shulman LP. 2017. VENUS II: The second us-based phase 3 study of ulipristal acetate (UPA) for treatment of symptomatic uterine fibroids (UF). *Fertil Steril* 2017;108(3):e27-e28.
- Esmya Art. 20 procedure -Annex IV: Scientific Conclusions. Actualizado: 8/8/2018. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/documents/referral/esmya-article-20-procedure-annex-iv\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/referral/esmya-article-20-procedure-annex-iv_en.pdf).