

# ¿Puede el Acetato de Ulipristal evitar la cirugía del mioma? Acetato de Ulipristal 5mg (Esmya®) como primera opción en el manejo terapéutico de los miomas uterinos sintomáticos. Revisión bibliográfica

**Autores:** Dr. I. Cristóbal García (1), Dr. J. Fernández Parra (2) y Dr. J. Monleón Sancho (3)

(1) Hospital Universitario La Zarzuela, Madrid. Universidad Francisco de Vitoria, Madrid

(2) Hospital Virgen de las Nieves, Granada

(3) Hospital La Fe, Valencia

## Abstract

Los miomas uterinos son un viejo problema médico, con una elevada incidencia en la población femenina y que supone un número importante de consultas en Ginecología. En la actualidad contamos con nuevas alternativas terapéuticas. **Objetivo:** Proporcionar un enfoque basado en la mejor evidencia disponible de las opciones actuales de tratamiento médico para los miomas uterinos. **Método:** Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos, Med Line PubMed, Embase, Cochrane, Ovid-Hinari, Scielo, Bireme y Lilacs. **Resultados:** Se revisaron 112 artículos y se seleccionaron 21, los cuales estaban relacionados directamente con el tema. Hay múltiples tratamientos que han sido usados para el tratamiento de miomatosis. Los agonistas de la GnRH, son los únicos medicamentos aprobados por la Food and Drug Administration, para la disminución del volumen de los miomas, usados pre-quirúrgicamente, sin embargo presentan muchos efectos secundarios. Los moduladores selectivos de receptores de progestágeno se plantean como un manejo que puede ser útil como tratamiento de los miomas. **Conclusión:** La literatura muestra que hay evidencia de que el Acetato de Ulipristal puede ser usado para el manejo exclusivamente médico de pacientes con miomatosis, especialmente para el manejo de los síntomas asociados para mejorar su calidad de vida. La importancia para el ginecólogo radica, principalmente, en el hecho de que cualquier tratamiento

**Con formato:** Color de fuente: Automático

**Con formato:** Fuente: Arial

**Con formato:** Normal, Interlineado: sencillo, Sin control de líneas viudas ni huérfanas, No ajustar espacio entre texto latino y asiático, No ajustar espacio entre texto asiático y números

**Con formato:** Fuente: Arial

quirúrgico sobre el útero puede tener un impacto negativo directo sobre el pronóstico reproductivo de la paciente, además de no estar exento de posibles complicaciones.

## Introducción

Los miomas uterinos son tumores benignos frecuentes que aparecen en la mujer en edad reproductiva. Representan el tumor pélvico más frecuente en la mujer<sup>i</sup>. Son tumores benignos monoclonales que se desarrollan desde las células de músculo liso del miometrio. Si bien parece que el crecimiento se debe, en gran medida, a los esteroides gonadales (estrógenos y progesterona), estas hormonas no son necesarias para la génesis de los miomas.

Pueden presentar síntomas como sangrado uterino anormal, dolor pélvico o presión en hipogastrio, alterando la calidad de vida de las pacientes. También pueden tener efectos reproductivos negativos, como la infertilidad, o resultados perinatales adversos.

La franja de edad más frecuente para la aparición de los síntomas por miomas oscila desde los 30 a 40 años. No se han descrito miomas antes de la pubertad, pero, ocasionalmente, se diagnostican en adolescentes. Los miomas son clínicamente aparentes en aproximadamente el 12 al 25% de las mujeres en edad reproductiva y se demuestran en estudios de anatomía patológica en aproximadamente el 80 % de las histerectomías<sup>ii</sup>.

Los miomas pueden aparecer como únicos o múltiples y su tamaño varía desde milímetros hasta decenas de centímetros.

La presencia y el grado de sangrado se determinan, la mayoría veces, por la localización de los miomas; el tamaño tiene una importancia secundaria. Los miomas submucosos, que protruyen en cavidad, como los tipos 0 o tipo 1 de la clasificación de la FIGO, son los que más frecuentemente se relacionan con sangrado. Sin embargo, las mujeres con miomas intramurales también pueden presentar frecuentemente sangrado uterino excesivo o prolongado<sup>iii</sup>.

Muchos de los miomas no presentan sintomatología alguna, siendo un hallazgo casual en la ecografía realizada por alguna otra causa en

**Comentado [FJH1]:** Añadir abstract

**Con formato:** Fuente: (Predeterminada) Cambria, 12 pts, Color de fuente: Negro, Borde: : (Sin borde)

aproximadamente el 50% de las mujeres afectadas por miomas uterinos. En estos casos de miomas asintomáticos se aconseja su seguimiento, sin tener que realizar ninguna intervención o tratamiento.

El tratamiento profiláctico para prevenir futuras complicaciones no se recomienda, salvo algunas excepciones, como en mujeres con miomas submucosos que desean gestación o en mujeres que presentan compresión ureteral que cause hidronefrosis moderada o severa<sup>iv</sup>.

En los casos sintomáticos la clínica dependerá del tamaño, la localización y el número de miomas, llegando a causar una elevada morbilidad y afectando a la calidad de vida. Los miomas sintomáticos se manifiestan habitualmente con sangrado y dolor. El sangrado excesivo durante los ciclos menstruales es el síntoma más frecuente y puede conducir a anemia grave por deficiencia de hierro. El control de los síntomas, es el objetivo principal del tratamiento. En ellos, el tratamiento definitivo, ampliamente utilizado, continúa siendo la cirugía. Sin embargo, la agresividad de la misma, unida a la morbilidad y las complicaciones que presenta, plantean la necesidad de tratamientos médicos que, en algunos casos logren evitarla o bien tratamientos prequirúrgicos que reduzcan los riesgos potenciales de la misma<sup>v</sup>.

## **Métodos**

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos, con las palabras clave, medical therapy, medical management, non-surgical management AND uterine fibroids or myoma or leiomyoma, igualmente, non steroidal anti-inflammatory drugs, hormonal contraceptives or oral contraceptive pills, progestins, progesterone-releasing intrauterine device, selective progesterone-receptor modulators, mifepristone, gonadotropin-releasing hormone agonists, gonadotropin-releasing hormone antagonist, aromatase inhibitors, tranexamic acid, selective estrogen receptor modulators (SERMs), danazol, herbal preparations, acupuncture AND uterine fibroids or myoma or leiomyoma en Med line PubMed, Embase, Cochrane, Ovid-Hinari, Scielo, Bireme y Lilacs. Se revisaron los artículos de los últimos 20 años en idioma inglés, francés, portugués y español. Se seleccionaron estudios clínicos con la mayor evidencia disponible, centrándose en estudios clínicos aleatorizados, revisiones sistemáticas y metaanálisis.

Con formato: Sangría: Primera línea: 1,27 cm

## **Posibles tratamientos médicos de los miomas**

**Con formato:** Fuente: Negrita, Color de fuente: Negro

**Con formato:** Fuente: (Predeterminada) Cambria, Color de fuente: Negro

Dentro de todos los tratamientos médicos existentes para el tratamiento de los miomas sintomáticos, algunos sólo controlan el dolor, como los AINES, otros la menorragia, como los antifibrinolíticos, tratamientos hormonales con estrógenos y gestágenos (solos o combinados) y/o el DIU liberador de Levonorgestrel. Ninguno de estos tratamientos ha conseguido demostrar una disminución del tamaño de los miomas y tan sólo se pueden relacionar con mejoríamejoría del sangrado.

En cuanto a la disminución del tamaño e inhibición del sangrado podemos utilizar los análogos de GnRH. Estos fármacos producen un estado de hipogonadismo hipogonadotrópico similar a la menopausia y fueron el primer tratamiento médico indicado para los miomas. En la mayoría de las mujeres se producirá la amenorrea, con la consiguiente mejora de la anemia (si es que estaba presente), con una significativa reducción del volumen de los miomas (35-60 %) a los tres meses de iniciar el tratamiento. Su uso se ha visto muy limitado, debido a los importantes efectos secundarios, tales como, sofocos, alteraciones del sueño, sequedad vaginal, depresión y pérdida de masa ósea tras su uso a largo plazo (6 % de pérdida a los doce meses de tratamiento y que sólo se recupera un 3-5% tras finalizar el tratamiento) <sup>vi, vii</sup>. Por estos motivos, su autorización es para el tratamiento preoperatorio de tres a seis meses previos a la cirugía, para facilitar la misma y mejorar la posible anemia<sup>viii</sup>.

Otro grupo terapéutico que mejora los síntomas de los miomas son los Inhibidores de la Aromatasa, los cuales inhiben la producción estrogénica, controlando los síntomas y reduciendo el volumen, con menos efectos secundarios que muchas terapias hormonales. No obstante, requieren más estudios para establecer la duración de la respuesta, los riesgos y el coste-efectividad.

Los antagonistas de la GnRH y los SERM también se han utilizado para el tratamiento de los miomas, pero ambos requieren más estudios para su uso clínico. Los antagonistas de la GnRH competirían con la GnRH endógena en la

hipófisis y su ventaja sobre los análogos sería el rápido inicio de la mejoría de la sintomatología y la ausencia del flare-up observado con los análogos. Sin embargo, la necesidad de inyecciones diarias los hacen inviables para el tratamiento de los miomas <sup>ix</sup>.

Algo similar les pasa a los fármacos Androgénicos (Danazol y Gestrinona) que parecen ser efectivos frente algunos síntomas asociados a los miomas, pero presentan importantes efectos secundarios. Dado que en la actualidad los estudios con ellos son limitados, no están recomendados para su uso en el tratamiento de los miomas.

Finalmente, ~~parece que~~ con la aparición de los Moduladores Selectivos de los Receptores de la Progesterona (SPRM), como la Mifepristona y el Acetato de Ulipristal (AUP), si se obtienen resultados muy esperanzadores<sup>x</sup>.

Éste último, el ~~A~~acetato de Ulipristal (AUP), ha supuesto una revolución para el tratamiento de los miomas. Hoy en día es considerado como uno de los tratamientos más novedosos y de alta efectividad en el control de los síntomas asociados a los miomas uterinos, habiéndose demostrado su seguridad y eficacia tras los ensayos clínicos en fase III. Disminuyen el tamaño mioma, inhiben el sangrado a los 7 días de tratamiento y mejoran el dolor con escasos efectos secundarios.

Su propiedad farmacológica principal es la de actuar como un potente modulador selectivo del receptor de la progesterona antagonizando los efectos de la misma al bloquear, de forma reversible, dicho receptor en los tejidos diana. Los miomas uterinos contienen receptores de progesterona y su tamaño puede aumentar como respuesta a un incremento de ésta. También reduce parcialmente las concentraciones de estrógenos, al inhibir la producción de FSH y LH, y, por tanto, actúan privando al mioma de sus dos potentes estimulantes del crecimiento. Por último, actúan a nivel endometrial e inducen amenorrea en la mayoría de ~~las~~ pacientes. Estudios in vitro e in vivo, han demostrado que el Acetato de Ulipristal ejerce una acción moduladora de los efectos del crecimiento celular (antiproliferativo) e incrementa la apoptosis en las células miomatosas, aumentando los factores preapoptóticos, como las caspasas, y disminuyendo los

**Comentado [CLR2]:** Cambiar a 3-4 días (Pearl IV) o sería control de sangrado?..  
Nacho: agree, lo cambiamos....

**Comentado [CLR3]:** Añadir 5 mg?...  
Nacho: yo creo que no, pues se ha demostrado con el AUP, dosis independiente, no?

factores antiapoptóticos, como el protooncogén B-cell lymphoma 2 (Bcl-2), o factores de crecimiento celular, como el antígeno nuclear de células en proliferación<sup>xi</sup>.

### **Tratamiento médico preoperatorio de los miomas**

Hasta el 2015 el Acetato de Ulipristal 5 mg estaba indicado exclusivamente para el tratamiento preoperatorio de los síntomas moderados y graves de miomas uterinos en mujeres adultas en edad reproductiva.

En dos estudios de Fase III (estudios PEARL I y PEARL II), doble ciego, aleatorizados y con tratamientos de 13 semanas de duración, en los que se reclutaron pacientes que presentaban hemorragias menstruales muy abundantes asociadas a miomas uterinos, se evaluó la eficacia de dosis de 5 mg y 10 mg de Acetato de Ulipristal administradas una vez al día. En el primero de ellos se contrastaron los resultados de estos dos grupos de pacientes frente a un tercer grupo que tomaba placebo (en los tres grupos se administró feroterapia oral). En el segundo de estos ensayos existía, en lugar de placebo, un comparador activo, la Leuprorelina 3,75 mg, administrado una vez al mes mediante inyección intramuscular.

Se observó una diferencia estadísticamente significativa en la reducción de las hemorragias menstruales a favor de las pacientes tratadas con Acetato de Ulipristal en comparación con las que recibieron placebo (91% en el grupo tratado con 5 mg/día y 92% en el grupo tratado con 10 mg/día, frente a 19% en el grupo tratado con placebo), lo que se tradujo en una corrección más rápida y eficiente de la anemia 4,3 g/dl en el grupo de AUP de 5 mg; 4,2 g/dl en el de 10 mg y 3,1 g/dl en el de placebo). Igualmente, se observó una importante reducción del tamaño de los miomas (-12,1 % en el grupo de 5 mg de AUP; -12 % con 10 mg; y + 5,9 % en el grupo de placebo)<sup>12</sup>.

El estudio comparativo con los análogos de GnRH se diseñó como un estudio de no inferioridad del AUP frente a los análogos de GnRH (el único tratamiento médico de los miomas conocido hasta el momento, nuestro [previo](#) gold

**Con formato:** Fuente: Negrita, Color de fuente: Negro

**Con formato:** Fuente: (Predeterminada) Cambria, Color de fuente: Negro

estándar). La reducción en las hemorragias menstruales fue comparable en las pacientes tratadas con Acetato de Ulipristal y las tratadas con un agonista de la hormona liberadora de Gonadotropina (Leuprorelina), siendo más rápida en las tratadas con Acetato de Ulipristal (6 días vs 30 días) y con menos efectos secundarios relacionados con el cese de la función ovárica, como los sofocos moderados o intensos (11 % en el grupo de 5 mg de AUP; 10 % en el grupo de 10 mg de AUP; y 40 % en el grupo de leuprorelina<sup>13</sup>). Además, se pudo objetivar la reducción del volumen de los miomas en los tres grupos, pero con la diferencia de que esta reducción del volumen de los miomas se mantiene hasta 6 meses después de finalizar el tratamiento con el Acetato de Ulipristal, lo cual no ocurre en las tratadas con la leuprorelina<sup>13</sup>.

En ambos estudios, se demuestra la posibilidad de posponer la cirugía e incluso evitarla, ya que la cancelación de la cirugía fue alta en todos los grupos de tratamiento<sup>xii, xiii</sup>.

### Tratamiento médico de los miomas a largo plazo

Hasta hace no mucho tiempo, carecíamos de suficientes ensayos aleatorizados que permitieran valorar la posibilidad de tratamiento médico de los miomas<sup>xiv</sup>. Existían trabajos anecdóticos sobre tratamientos médicos que aportaban mejoría de síntomas en algunas mujeres, sobre todo en casos en los que el sangrado era el principal síntoma. En general, se obtenían datos que demostraban que el 75-% de las mujeres que mejoraban con los tratamientos a lo largo del primer año, posteriormente tenían altas tasas de fallos ~~de los tratamientos~~<sup>xv</sup>. De hecho, en una revisión sistemática se demostró que en aquellos ensayos en los que las mujeres eran randomizadas para tratamiento médico por vía oral, casi el 60-% eran sometidas a cirugía en los dos años siguientes<sup>xvi</sup>.

Sin embargo, en abril 2015, basándose en los nuevos estudios aparecidos, la EMA y la AEMPS aprueban la indicación del Acetato de Ulipristal para el tratamiento intermitente repetido de los síntomas moderados y graves de los miomas uterinos en mujeres adultas en edad reproductiva.

**Comentado [FJH4]:** Añadir tablas de estudios: control de sangrado, PBAC, reducción de los miomas... etc. y poner la referencia en el texto

**Comentado [CLR5]:** Eliminar largo plazo y poner intermitente repetido después de tratamiento quedando "Tratamiento médico intermitente repetido de los miomas"

**Con formato:** Fuente: Negrita, Color de fuente: Negro

**Con formato:** Fuente: Negrita, Color de fuente: Negro

**Con formato:** Fuente: Negrita, Color de fuente: Negro

**Con formato:** Fuente: (Predeterminada) Cambria, Color de fuente: Negro

Dos estudios, evalúan la eficacia y seguridad de la repetición de 4 ciclos intermitentes de tratamiento de 3 meses, con dosis fijas de Acetato de Ulipristal de 5 mg ó 10 mg diarios, en pacientes con sangrado uterino abundante asociado a miomas uterinos.

El primero de ellos fue un estudio abierto en el que se evaluó el Acetato de Ulipristal 10 mg, y en el que a cada período de tratamiento de 3 meses de duración (cuatro ciclos en total de 3 meses cada uno) le siguió un período de tratamiento doble ciego, de 10 días de duración, con un progestágeno o placebo. El ensayo no demostró diferencias significativas en cuanto a resultado en los miomas y tan sólo demostró una más rápida recuperación de la regla en las pacientes tratadas con noretisterona (15 días frente a 30 días), si bien al finalizar el cuarto periodo de tratamiento, el 89,7% de las pacientes estaban en amenorrea<sup>xvii</sup>. En este primer ensayo ya parecía objetivarse una reducción progresiva, acumulativa, del volumen de los miomas, si bien/la mitad de las pacientes no llegaron a terminar los cuatro ciclos.

El segundo ensayo diseñado para valorar la posibilidad de tratamiento a largo plazo, denominado PEARL IV, fue un estudio clínico doble ciego, aleatorizado, en el que se evaluó Acetato de Ulipristal 5 ó 10 mg.\* Se trata de un estudio diseñado para valorar la eficacia y seguridad de la administración de cuatro ciclos de tres meses de AUP, administrados de forma intermitente<sup>xviii</sup>.

En este ensayo se demostró la eficacia del Acetato de Ulipristal, de forma que al final del cuarto ciclo un 69,6-% de las pacientes presentaban amenorrea con 5 mg de AUP frente a un 74,5-% con 10 mg de AUP (sin diferencias estadísticamente significativas). De las pacientes que iniciaron el estudio, el 48,7 % de las tratadas con 5 mg de AUP estuvieron en amenorrea los cuatro ciclos de tratamiento, frente al 60,5 % de las pacientes tratadas con 10 mg ( $p=0,027$ ). Sin embargo, focalizándonos en aquellas pacientes que cumplieron al menos un 80 % del tratamiento prescrito en cada uno de los ciclos, el 63,1-% de las tratadas con 5 mg de AUP y el 73,2-% de las tratadas con 10 mg estuvieron en amenorrea durante todos los ciclos de tratamiento (diferencias no significativas).

**Comentado [CLR6]:** Añadir o sustituir estos datos? por los del Pearl IV PP4 hablando del 95,4% de las pacientes controló el sangrado (PP4\*) y el 87,5% de las pacientes alcanzó amenorrea (PP4\*).

El porcentaje de pacientes con sangrado controlado al finalizar los cuatro ciclos fue similar en ambos grupos, del 67,1-% de las pacientes para el grupo de 5 mg/día y del 71,9-% para el grupo de 10 mg/día (no estadísticamente significativo). En cuanto a la otra variable de eficacia, la reducción en el tamaño de los miomas en más de un 25-% de su volumen inicial, se pudo objetivar una reducción progresiva del volumen (en el grupo de 5 mg. de AUP ~~se~~ la reducción fue incrementó desde 62,3 % tras el primer ciclo a 78,1-% tras el cuarto, mientras que en el grupo de 10 mg de AUP pasó del 66,5 % al 80,5-%).

Al finalizar el cuarto ciclo de tratamiento, el 73,5% de las pacientes presentaron una reducción significativa del volumen de los miomas ( $\geq 25\%$ ) y estaban en amenorrea, lo cual significa una alta tasa de eficacia en los dos parámetros buscados. La calidad de vida y el dolor asociado mejoró en ambos grupos incluso durante los intervalos entre los ciclos de tratamiento.

El perfil de seguridad fue bueno, con tan sólo un 5% de abandonos ~~de tratamientos~~ como consecuencia de los posibles efectos adversos. El efecto adverso más frecuente fue la cefalea, que fue leve o moderada ~~ae~~ en la mayoría de los casos fue moderada o leve y que, en general, disminuyóe de intensidad con la repetición de ciclos. Actualmente la hiperplasia o el carcinoma endometrial no son motivos de preocupación, ya que los cambios que se observan sobre el endometrio que son asociados a los moduladores del receptor de la progesterona, son inocuos y se revierten en poco tiempo. Tampoco se demostraron efectos adversos graves a nivel general con la repetición de los ciclos de tratamiento.

## Conclusiones

Ya era conocido que el Acetato de Ulipristal nos puede ayudar para optimizar la cirugía, pero, además, lo que nos parece más importante, es posible que con su introducción también se pueda llegar a evitarla en algunos casos. El AUP produce un control sintomático de la anemia, permitiendo programar la cirugía en las mejores condiciones posibles. Incluso, al reducir el volumen del mioma, facilita la técnica (miomectomía histeroscópica) en miomas submucosos

**Comentado [CLR7]:** Se añade también la reducción de >del 50%?

**Comentado [CLR8]:** Añadimos los resultados del Extension II con 8 ciclos?

**Con formato:** Fuente: Negrita, Color de fuente: Negro

**Con formato:** Fuente: (Predeterminada) Cambria, Color de fuente: Negro

(tipos 0, 1 y 2) y permite el cambio de técnica quirúrgica a menos invasiva (laparotomía a laparoscopia) en otros tipos de miomas sintomáticos.

Más interesante es que con los ensayos publicados hasta el momento de su uso como tratamiento ~~crónico-repetido~~ intermitente, se demuestra una alta eficacia, con buen control del sangrado, llegando a producirse la amenorrea en un alto porcentaje de casos. Este control del sangrado se produce rápidamente y se acompaña de una reducción en el volumen de los miomas y del posible dolor asociado a los mismos, incrementando la calidad de vida en las pacientes tratadas.

**Comentado [CLR9]:** Intermitente repetido

La reducción del volumen del mioma se mantiene en los periodos sin tratamiento, durante los cuales también el sangrado, el dolor y calidad de vida mejoraron respecto a periodos previos.

Por tanto, según los datos clínicos publicados, el tratamiento intermitente ~~crónico-repetido~~ intermitente con AUP 5 mg. puede y debe representar un cambio en el abordaje de los miomas sintomáticos, siendo una opción de primera línea desplazando a la cirugía en algunas pacientes tanto por su perfil de eficacia en el control de la sintomatología como por su buen perfil de seguridad en su uso repetido.

Con estos nuevos datos, consideramos que debería ofrecerse el Acetato de Ulipristal 5 mg. a las pacientes con miomas uterinos sintomáticos como primera opción terapéutica antes de optar por tratamientos médicos de menor efectividad o por técnicas más invasivas como la cirugía, dejando esta última como una segunda aproximación dependiendo de las circunstancias personales de cada paciente como puedan ser: la respuesta al tratamiento médico, la aparición de efectos adversos o en aquellos casos en los que el mioma sea claramente quirúrgico de entrada.

~~que podría evitar la cirugía en algunas pacientes. Es evidente esta posibilidad~~ Adicionalmente, y especialmente en el caso de ~~en~~ mujeres perimenopáusicas, en las que el coste del tratamiento médico con AUP es menor

que la cirugía<sup>xix</sup> y además se evitarían las complicaciones derivadas de la ~~cirugía~~ misma.

~~Sin embargo~~ En esta línea y teniendo en cuenta la sinergia del uso ~~repetido~~ intermitente repetido del AUP 5mg. y la cirugía, existen otras posibles alternativas de tratamiento que merece la pena, hay otras indicaciones para el tratamiento a largo plazo que también podrían plantearse:

- Mujeres intervenidas y en las que aparecen nuevos miomas<sup>xx</sup>.
- Mujeres con diagnóstico de mioma sintomático que se plantea la cirugía, pero no tiene deseos reproductivos inmediatos. Si tenemos en cuenta que la tasa de recidiva varía entre el 15,4% a los 3 años cuando se consideran miomas de más de 2 cms, al 51% a los cinco años de miomas de más de 1 cm<sup>xxi, xxii</sup>, las mujeres podrían recibir tratamiento médico ser tratadas a largo plazo antes de plantear la miomectomía que se haría (o no) en el momento de desear gestación.
- Tratamiento postquirúrgico de miomatosis uterina en pacientes que no se han podido extirpar todos los miomas.
- Finalmente, en aquellas subsidiarias de una miomectomía histeroscópica por miomas con una leve distorsión de la cavidad debemos considerar esta nueva alternativa de tratamiento médico, ya que al mejorar la clínica, la intervención quirúrgica puede evitarse.

<sup>i</sup> Baird DD, Dunson DB, Hill MC, et al. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:100.

<sup>ii</sup> Cramer SF, Patel A. The frequency of uterine leiomyomas. *Am J Clin Pathol* 1990; 94:435.

<sup>iii</sup> Gupta S, Jose J, Manyonda I. Clinical presentation of fibroids. *Best Practice Research Clin Obstet Gynecol*, vol 22, 4, 615-626, 2008.

<sup>iv</sup> Parker WH. Uterine myomas: management. *Fertil Steril* 2007; 88:255.

<sup>v</sup> Alternatives to Hysterectomy in the Management of Leiomyomas. ACOG Practice Bulletin No. 96. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2008; 112: 201

<sup>vi</sup> Minaguchi H, Wong JM, Snabes MC. Clinical use of nafarelin in the treatment of leiomyomas. A review of the literature. *J Reprod Med* 2000; 45:481.

<sup>vii</sup> Surrey ES, Hornstein MD. Prolonged GnRH agonist and add-back therapy for symptomatic endometriosis: long-term follow-up. *Obstet Gynecol* 2002; 99:709.

<sup>viii</sup> Lethaby A, Vollenhoven B, Sowter M. Efficacy of pre-operative gonadotrophin hormone releasing analogues for women with uterine fibroids undergoing hysterectomy or myomectomy: a systematic review. *BJOG* 2002; 109:1097.

<sup>ix</sup> Flierman PA, Oberyé JJ, van der Hulst VP, de Blok S. Rapid reduction of leiomyoma volume during treatment with the GnRH antagonist ganirelix. *BJOG* 2005; 112:638.

<sup>x</sup> Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología (SEGO). Protocolo Asistenciales en Ginecología. Miomas Uterinos. 2015

<sup>xi</sup> Vazquez F et al. Acetato de Ulipristal 5 mg en el manejo de los miomas uterinos. *Prog Obstet Ginecol*. 2013;56(supl. 1):2-19

<sup>xii</sup> Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P, et al. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N Engl J Med* 2012; 366:409

<sup>xiii</sup> Donnez J, Tomaszewski J, Vázquez F, et al. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *N Engl J Med* 2012; 366:421.

<sup>xiv</sup> Viswanathan M, Hartmann K, McKoy N, et al. Management of uterine fibroids: an update of the evidence. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2007; :1.

<sup>xv</sup> Carlson KJ, Miller BA, Fowler FJ Jr. The Maine Women's Health Study: II. Outcomes of nonsurgical management of leiomyomas, abnormal bleeding, and chronic pelvic pain. *Obstet Gynecol* 1994; 83:566.

<sup>xvi</sup> Marjoribanks J, Lethaby A, Farquhar C. Surgery versus medical therapy for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; :CD003855.

<sup>xvii</sup> Donnez J, Hudecek R, Donnez O, et al. Efficacy and safety of repeated use of ulipristal acetate in uterine fibroids. *Fertil Steril*. 2015 Feb;103(2): 51927.e3

<sup>xviii</sup> Donnez J, Donnez O, Matule D et al: Long-term medical management of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertil Steril* 2016; 105(1): 165.

<sup>xix</sup> Carls GS, Lee DW, Ozminkowski RJ, Wang S, Gibson TB, Stewart E. What are the total cost of surgical treatment for uterine fibroids?. *J Women Health*. 2008; 17:1119-32.

<sup>xx</sup> Fauconnier A, Chapron C, Babaki-Fard K, Dubuisson JB. Recurrence of leiomyomata after myomectomy. *Human Reproduction Update* 2000; 6: 595-602.

<sup>xxi</sup> Fedele L, Parazzini F, Luchini L, et al: Recurrence of fibroids after myomectomy: a transvaginal ultrasonographic study. *Hum Reprod*. 1995 Jul; 10(7): 1795-6.

<sup>xxii</sup> Radosa MP, Owsianowski Z, Mothes A: Long-term risk of fibroid recurrence after laparoscopic myomectomy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014 Sep; 180: 35-9.

Con formato: Inglés (Estados Unidos)

Con formato: Color de fuente: Negro, Inglés (Estados Unidos)

Con formato: Inglés (Estados Unidos)

Con formato: Fuente:

Con formato: Inglés (Estados Unidos)

