



Acetato de ulipristal en el manejo de la miomatosis uterina sintomática. Una revisión bibliográfica

Ulipristal acetate in the management of symptomatic uterine myomatosis. A literature review

Acetato de ulipristal no tratamento da miomatose uterina sintomática. Uma revisão da literatura

Jorge David Aleaga-Gavilánez ^I
jorgealeaga1130@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-0357-3184>

Yajaira Monserrath Belalcázar-Sánchez ^{II}
ym.belalcazar@uta.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0003-0316-9971>

Correspondencia: jorgealeaga1130@gmail.com

Ciencias de la Salud
Artículo de Investigación

* **Recibido:** 23 de junio de 2023 * **Aceptado:** 20 de julio de 2023 * **Publicado:** 01 de agosto de 2023

- I. Interno Rotativo de Medicina, Investigador Independiente, Ambato, Ecuador.
- II. Médico Especialista en Ginecología y Obstetricia, Investigador Independiente, Ambato, Ecuador.

Resumen

Objetivo. Efectuar una revisión bibliográfica sobre el uso del acetato de ulipristal (UPA) en el manejo de la miomatosis uterina sintomática. Para evaluar la eficacia y seguridad del fármaco, para así evitar efectos adversos graves como la insuficiencia hepática.

Metodología. Se recopilaron artículos científicos realizados en mujeres sintomáticas con miomatosis uterina sometidas al manejo con UPA. La búsqueda se realizó en bases de datos de alto impacto como PubMed, Taylor&Francis, Springer, Elsevier, etc. Al concluir la búsqueda y en base a los criterios de elegibilidad, solo 39 artículos cumplieron los criterios de inclusión y fueron seleccionados.

Resultados. De acuerdo a los estudios analizados, los 14 artículos presentan resultados favorables en relación a la mejoría de los síntomas y de la calidad de vida de las pacientes, ya que se logró controlar el sangrado uterino, elevar los niveles de hemoglobina, reducción del tamaño y volumen de los fibromas, sin presentar ningún efecto grave que provoque la interrupción del tratamiento. Tan solo un estudio identificó nueve casos de daño hepático grave, de los cuales cinco casos terminaron en trasplante hepático y los otros notificaron la resolución de la lesión hepática tras la interrupción del tratamiento.

Conclusión. El uso de UPA se considera un tratamiento eficaz en esta patología. Los efectos adversos graves mostrados en los estudios resultaron ser no concluyentes porque se demostró la presencia de lesiones hepáticas o elevación de las transaminasas previas al tratamiento. Sin embargo, se publicaron nuevas recomendaciones para el uso del medicamento.

Palabras clave: miomatosis uterina; acetato de ulipristal; daño hepático; amenorrea.

Abstract

Aim. To carry out a bibliographic review on the use of ulipristal acetate (UPA) in the management of symptomatic uterine myomatosis. To evaluate the efficacy and safety of the drug, in order to avoid serious adverse effects such as liver failure.

Methodology. Scientific articles carried out in symptomatic women with uterine myomatosis submitted to UPA management were collected. The search was carried out in high-impact databases such as PubMed, Taylor&Francis, Springer, Elsevier, etc. At the conclusion of the

search and based on the eligibility criteria, only 39 articles met the inclusion criteria and were selected.

Results. According to the studies analyzed, the 14 articles present favorable results in relation to the improvement of the symptoms and the quality of life of the patients, since it was possible to control uterine bleeding, raise hemoglobin levels, reduce the size and volume of the fibroids, without presenting any serious effect that causes the interruption of the treatment. Only one study identified nine cases of severe liver damage, of which five cases ended in liver transplantation and the others reported resolution of liver injury after discontinuation of treatment.

Conclusion. The use of UPA is considered an effective treatment in this pathology. The serious adverse effects shown in the studies turned out to be inconclusive because the presence of liver damage or elevation of transaminases prior to treatment was demonstrated. However, new recommendations for the use of the drug were published.

Keywords: uterine myomatosis; ulipristal acetate; Hepatic injury; amenorrhea.

Resumo

Mirar. Realizar revisão bibliográfica sobre o uso do acetato de ulipristal (UPA) no manejo da miomatose uterina sintomática. Avaliar a eficácia e segurança do medicamento, a fim de evitar efeitos adversos graves, como insuficiência hepática.

Metodologia. Foram coletados artigos científicos realizados em mulheres sintomáticas com miomatose uterina submetidas ao manejo da UPA. A busca foi realizada em bases de dados de alto impacto como PubMed, Taylor&Francis, Springer, Elsevier, etc. Ao final da busca e com base nos critérios de elegibilidade, apenas 39 artigos atenderam aos critérios de inclusão e foram selecionados.

Resultados. De acordo com os estudos analisados, os 14 artigos apresentam resultados favoráveis em relação à melhora dos sintomas e à qualidade de vida das pacientes, pois foi possível controlar o sangramento uterino, elevar os níveis de hemoglobina, reduzir o tamanho e o volume dos miomas, sem apresentar qualquer efeito grave que cause a interrupção do tratamento. Apenas um estudo identificou nove casos de lesão hepática grave, dos quais cinco casos terminaram em transplante hepático e os demais relataram resolução da lesão hepática após a interrupção do tratamento.

Conclusão. O uso de UPA é considerado um tratamento eficaz nesta patologia. Os efeitos adversos graves mostrados nos estudos mostraram-se inconclusivos porque foi demonstrada a presença de dano hepático ou elevação das transaminases antes do tratamento. No entanto, novas recomendações para o uso do medicamento foram publicadas.

Palavras-chave: miomatose uterina; acetato de ulipristal; Lesão hepática; amenorréia.

Introducción

Los miomas uterinos o leiomiomas son tumores monoclonales que surgen de tejido de músculo liso del miometrio. Histológicamente, los miomas son neoplasias benignas compuestas por células desorganizadas del músculo liso recubiertas de abundantes cantidades de matriz extracelular, compuestos de colágeno, proteoglicanos, elastina y fibronectina (1). Los miomas uterinos son casi siempre benignos. Aunque se desconocen las causas específicas de la miomatosis uterina, los avances científicos de la biología molecular de estas tumoraciones benignas, atribuyen como agentes causales a los factores hormonales, genéticos y de crecimiento (2) (3).

Los miomas son de origen monoclonal y cerca del 50% presentan anomalías cromosómicas. Las mujeres con familiares de primer grado que tienen fibromas tienen una mayor incidencia, y los gemelos monocigóticos tienen una mayor concordancia para los miomas que los gemelos dicigóticos (4). Las alteraciones citogenéticas incluyen trisomía del cromosoma 12, deleciones en el brazo largo del cromosoma 7, reordenamientos de 12q15 y mutaciones en los genes MED12 y HMGA2 (5) (6). Existe evidencia de la existencia de una población de células con características de células madre o progenitoras, que pueden aislarse del miometrio normal y de los tejidos del mioma. Se plantea la hipótesis de que las mutaciones activadoras que se producen en este tipo de células dan lugar a la población clonal de miocitos que componen los miomas. Curiosamente, un estudio reciente que utilizó la secuenciación del genoma completo de leiomiomas uterinos mostró que múltiples nódulos fibroides dentro del útero pueden estar relacionados clonalmente, lo que indica un origen de una sola célula de múltiples leiomiomas (7) (8). Una característica llamativa de los miomas uterinos es su dependencia de los esteroides ováricos, estrógeno y progesterona. La actividad ovárica es esencial para el crecimiento de los miomas, y la mayoría de éstos se reducen tras la menopausia. Rara vez aparece antes de la pubertad y los bruscos aumentos y descensos en la producción de estrógeno y progesterona que se asocian con el embarazo muy

temprano y el período posparto tienen un efecto drástico en el crecimiento de los fibromas (9) (10).

Las concentraciones séricas tanto de estrógenos como progesterona, son similares en mujeres con y sin miomatosis uterina. Se ha implicado al estrógeno en la fisiopatología de los miomas uterinos debido a su pronunciado efecto sobre la expresión de varios genes implicados en el control del crecimiento celular y la apoptosis. El elevado nivel de estrógenos en pacientes con miomas puede tener dos orígenes. La primera es el estrógeno en el torrente sanguíneo, mientras que la segunda es el estrógeno sintetizado en el tejido del fibroma a través de la conversión de andrógenos por la aromatasa. Esta última suele ser especialmente importante para el desarrollo de la patología, ya que no se ha observado la expresión de aromatasa en el miometrio sano. Además, esta fuente de estrógenos es suficiente para mantener el crecimiento del tejido fibroide incluso sin aporte de estrógenos de otras fuentes (5) (7). De acuerdo a varias investigaciones, la progesterona es igualmente importante en la etiopatogenia de los miomas, ya que presentan un aumento en la concentración de los receptores de progesterona A y B. Hay indicios de que los receptores de progesterona interactúan con los sistemas de señalización de los factores de crecimiento y por lo tanto promueven la proliferación y viabilidad de los fibromas (11). Las células de los miomas uterinos se caracterizan por una abundante deposición de matriz extracelular desorganizada, que contribuye a la formación de la estructura principal del tumor. Las grandes cantidades de glicosaminoglicanos y colágenos intersticiales altamente entrecruzados presentes en los fibromas uterinos son la base del aumento de la rigidez de la matriz extracelular. Varios estudios plantean que esta estructura rígida rica en matriz extracelular es la causa del sangrado anormal y el dolor pélvico. Además, la rigidez de la matriz tiene un gran impacto en la forma en que las células perciben las fuerzas físicas y las traducen en respuestas bioquímicas y biológicas, un proceso molecular conocido colectivamente como mecanotransducción (1) (12).

La producción excesiva de colágeno por parte del miocito transformado y su acumulación en la matriz da como resultado una disminución de la densidad de la microvasculatura, seguida de la muerte del miocito debido a la privación extrema de nutrientes y oxígeno. Al mismo tiempo, los cambios en la rigidez de la matriz extracelular pueden activar vías de mecanotransducción que contribuyen a la transformación fenotípica de los miocitos. (12) (13). La acumulación de la matriz también se ve afectada por factores de crecimiento (factor de crecimiento transformante [TGF]- β , activina-A y factor de crecimiento derivado de plaquetas), citoquinas (factor de necrosis

tumoral- α [TNF- α]), hormonas esteroides (estrógeno y progesterona) y microARN (particularmente la familia miR-29, incluidos miR-200c y miR-93/106b) (11) (12).

Esta afectación ginecológica es una de las más frecuentes en mujeres en edad reproductiva, alcanzando una incidencia máxima del 80% a los 50 años (14). Casi el 70% de las mujeres blancas y más del 80% de las de raza negra, tendrán al menos un episodio de miomatosis uterina (15) (16) (17). Los miomas uterinos se clasifican en relación al sitio en el que se encuentran y la dirección de su crecimiento. Los *subserosos* se originan de los miocitos ubicados cerca de la capa serosa del útero y se proliferan hacia afuera, cuando estos miomas se encuentran unidos por un único pedículo al miometrio, toman el nombre de *pediculados*. Los miomas *intramurales* presentan un crecimiento dentro de las paredes uterinas. Finalmente, los de tipo *submucosos*, son aquellos que proliferan hacia la cavidad endometrial y sobresalen en ella (1) (11). Si bien se pueden encontrar varias clasificaciones en la literatura, la clasificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) es la más utilizada en la actualidad porque ofrece un amplio mapa de distribución de los miomas. Esta clasificación emplea un sistema de nueve puntos para describir la ubicación de los miomas uterinos en relación con el endometrio y la superficie serosa del útero (perimetrio) (4). Los miomas pedunculados localizados en la submucosa, extendiéndose dentro de la cavidad uterina, se clasifican como tipo 0, mientras que las tipo 1 y tipo 2 son miomas submucosos que tienen más o menos 50% de ubicación intramural. Los tipo 3 están completamente intramurales con contacto con el endometrio, mientras que los tipo 4 son intramurales y se encuentran completamente en el miometrio. Los tipos 5 y 6 representan miomas subserosos con más o menos 50% de localización intramural y el tipo 7 está adherido a la serosa por un pedículo (pediculado). El tipo 8 cubre todas las demás miomas no relacionadas con el miometrio, como lesiones cervicales o parasitarias (18).

Muchas mujeres con miomatosis uterina no presentan clínica alguna. Sin embargo, algunas de ellas pueden presentar síntomas que incluyen menorragia, cuyo mecanismo patológico de estas hemorragias vaginales intensas y prolongadas esta dado porque los miomas ejercen presión y comprimen el sistema venoso uterino, ocasionando dilatación de las venas del endometrio y del miometrio; dismenorrea, dolor y presión pélvica y se ha calculado que un 3-4 % de las afectadas pueden presentar infertilidad, no se tiene claro el mecanismo patológico, sin embargo, se atribuye a un efecto de bloqueo u oclusión de los orificios tubáricos, alteración de las contracciones uterinas que impulsan tanto los espermatozoides como los óvulos y a una deformidad de la

cavidad endometrial (4) (11). Todas estas manifestaciones pueden interferir en las actividades sociales, físicas y cotidianas, afectando negativamente a la calidad de vida de las pacientes (6) (17).

El examen físico de la pelvis puede revelar un útero agrandado o una masa, de forma irregular, firme e indoloro, lo que puede confirmarse mediante ecografía transvaginal (90-99 % de sensibilidad), considerada la herramienta de evaluación por elección para los fibromas uterinos. Su amplia disponibilidad permite una confirmación fácil y económica en casi todos los casos (1) (7) (19). Si el endometrio es grueso o irregular, se puede obtener información adicional con una ecografía con infusión de solución salina o con una histeroscopia (11). La ecografía con infusión de solución salina es un procedimiento muy sensible y específico para la detección de fibromas submucosos (98%–100%). La resonancia magnética nuclear (RMN), aunque significativamente más costosa, es más precisa para delinear el número, el tamaño y la ubicación de los miomas, la evaluación de la viabilidad y la identificación de patología uterina coexistente, como la adenomiosis (4) (7) (18).

Los tratamientos farmacológicos incluyen terapias no hormonales (es decir, antiinflamatorios no esteroideos, antifibrinolíticos como el ácido tranexámico) o terapias hormonales (es decir, agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina, inhibidores de la aromatasa, moduladores selectivos del receptor de progesterona). El tratamiento quirúrgico (histerectomía, miomectomía) es otra de las opciones que se maneja para la reducción de los síntomas, sin embargo, como se plantea en las diferentes guías de práctica clínica, poniendo en contexto la morbilidad y mortalidad asociada a las técnicas quirúrgicas y se establece que éstas no son siempre un tratamiento adecuado, debido al historial médico, presencia de comorbilidades o simplemente la voluntad de la paciente de preservar su fertilidad o de no someterse a cirugía (6) (8). El acetato de ulipristal (UPA) es un tratamiento eficaz y generalmente bien tolerado para pacientes con miomas uterinos sintomáticos, tanto como tratamiento preoperatorio de un solo ciclo como tratamiento intermitente a largo plazo, este medicamento fue autorizado en la Unión Europea en 2012 para tratar los síntomas moderados a severos de los miomas uterinos en mujeres en edad reproductiva. El fármaco actúa como un modulador selectivo del receptor de progesterona que modula la actividad proapoptótica y antiproliferativa de las células fibroides sin ejercer efectos importantes sobre los niveles de estradiol, regula los factores de crecimiento, reduce la síntesis de colágeno y

se ha demostrado que reduce la hemorragia uterina y el tamaño de los miomas, lo que produce una mejoría sintomática en las mujeres con miomas uterinos (7) (14) (20).

Sin embargo, en 2018 la Agencia Europea de Medicamentos decidió suspender el acetato de ulipristal para el tratamiento de los fibromas uterinos y recomendó que los tratamientos en curso se suspendan en todas las pacientes, mientras el comité de seguridad lo analice. Esta decisión estuvo motivada por la notificación de alteraciones hepáticas, que dieron lugar a trasplantes hepáticos en 5 pacientes, de entre más de 900.000 pacientes tratados, desde 2012 en el continente europeo (18) (21). Después de la revisión de riesgos con el uso del acetato de ulipristal, realizada en junio de 2018 por el Comité de Evaluación de Riesgos de Farmacovigilancia (PRAC) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) se concluyó que la UPA podría haber contribuido al desarrollo de algunos casos de daño hepático grave y, por lo tanto, recomendó un uso limitado del fármaco. En agosto de 2018, la EMA completó su revisión y reintrodujo el medicamento con nuevas reglas de prescripción para minimizar el riesgo de daño hepático. Por lo tanto, se recomendó a los médicos no administrar UPA a pacientes con signos de insuficiencia hepática leve, no utilizar acetato de ulipristal en ciclos que presenten una duración mayor de 3 meses, suspender la administración de UPA si durante la terapia aparece una alteración de la función hepática. Además, el PRAC recomendó hacer pruebas de función hepática al menos una vez al mes para las mujeres en tratamiento con UPA (16) (22) (23).

Materiales y métodos

Diseño del estudio:

El presente trabajo es una revisión bibliográfica de carácter observacional y descriptivo, basada en literatura científica publicada en áreas asociadas con ginecología en relación a la utilización del acetato de ulipristal en el manejo de la miomatosis uterina sintomática, donde los autores de las investigaciones exponen sus resultados obtenidos, consiguiendo así una mayor comprensión del tema. A continuación, se detalla el proceso de elaboración.

Criterios de elegibilidad:

Previo a la búsqueda bibliográfica se establecieron criterios de elegibilidad, de tal manera se incluyeron documentos científicos publicados entre 2018 y 2023, que correspondan a estudios realizados mediante la aplicación del acetato de ulipristal en mujeres con miomatosis uterina sintomática, además de la evaluación de seguridad de dicho fármaco en relación con la toxicidad

hepática, el porcentaje de eficacia de la terapia, los efectos adversos que se presentan y la mejoría de la calidad de vida ocasionado por los síntomas menstruales. Los documentos obtenidos son artículos originales, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos controlados aleatorizados, estudios de cohorte, libros básicos de ginecología y reporte de casos publicados en idioma inglés, español y portugués. Por su parte, la información excluida fue aquella publicada antes del año 2019, así como también artículos o investigaciones que evalúen la eficacia de otros fármacos utilizados en la miomatosis uterina sintomática, estudios que incluyan únicamente tratamientos quirúrgicos o métodos imagenológicos, aquellos que incluyan a mujeres embarazadas, artículos no disponibles en versión completa, cartas al editor, proyectos de tesis, editoriales, noticias o comentarios.

Fuentes de información:

Las primeras búsquedas se realizaron a partir del mes de febrero en las bases de datos, Google académico y Scopus. Posteriormente, se amplió la búsqueda en otras bases de datos como Taylor & Francis, Elsevier, PubMed, Science Direct, Wolters Kluwer Health, Research Gate, The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research, etc, añadiendo una combinación de los operadores booleanos *AND*, *OR*, *NOT* de los términos “miomatosis uterina”, “acetato de ulipristal”, “daño hepático”, “uterine fibroids”, “ulipristal acetate”. La búsqueda arrojó varios resultados que relacionaban el uso del acetato de ulipristal en el manejo de la miomatosis uterina sintomática y la seguridad de dicho fármaco durante el tratamiento de esta patología.

Procedimiento metodológico:

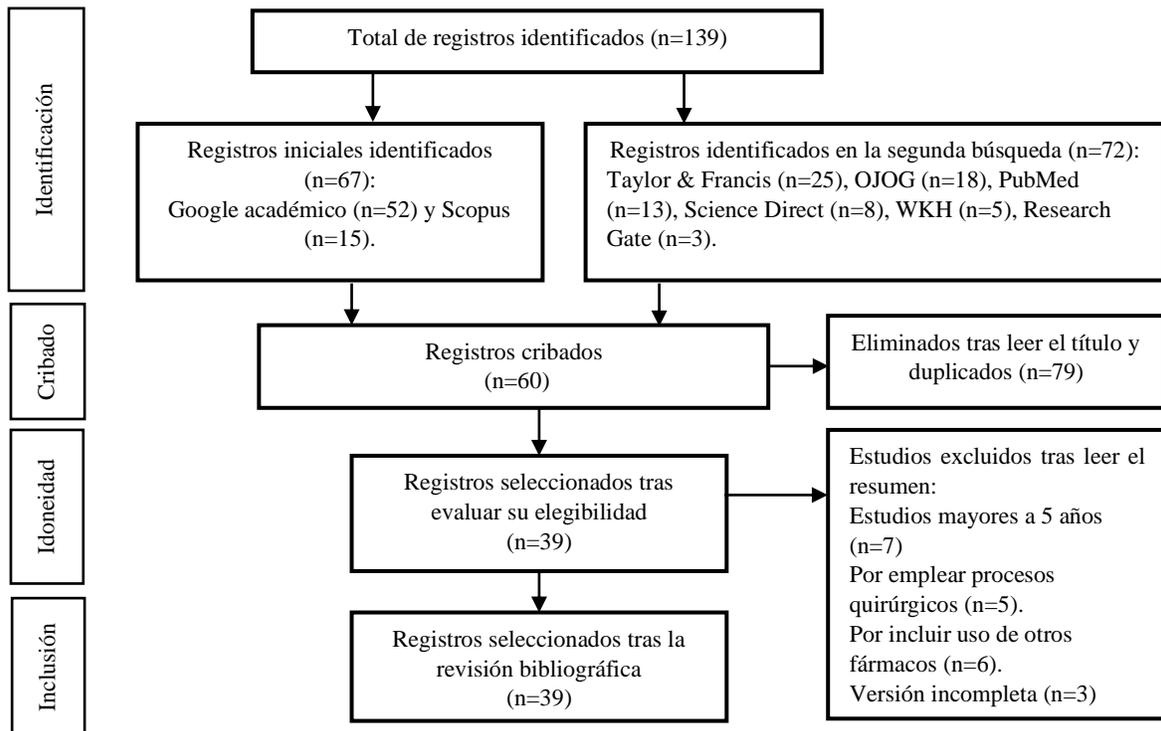
Como parte del proceso de análisis, se procedió a la revisión de los artículos duplicados entre las diferentes bases de datos consultadas, con el objetivo de descartarlos. Luego se procedió a la lectura de los títulos y resúmenes de los artículos potencialmente relevantes. Posteriormente de haber cumplido con el cribado, se descargó los artículos de forma completa para la lectura, análisis e integración de los criterios de inclusión y exclusión. De la búsqueda en las diferentes bases de datos se obtuvo un total de 139 artículos científicos, se eliminaron 79 artículos entre duplicados y tras leer el título, obteniendo así 60, a partir de esto, los estudios se analizaron de forma detallada buscando información o datos de interés para nuestra revisión bibliográfica, se excluyeron estudios que no fueron realizados en los últimos 5 años, descartando así 7 artículos, además se excluyeron 5 artículos que incluían procedimientos quirúrgicos, 6 artículos por utilización de otros fármacos y otros 3 artículos porque no se encontraban disponibles en versión

completa. Para esta revisión bibliográfica se incluyeron un total de 39 artículos de investigación, teniendo como objetivo la realización del análisis e interpretación de los resultados.

Análisis adicionales:

Por último, se revisó una vez más los resultados obtenidos en las principales bases de datos para comprobar que ningún artículo de interés quede fuera, sin embargo, este último barrido no reveló nuevos estudios.

Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de revisión bibliográfica



Resultados

Tabla 1. Síntesis de las investigaciones seleccionadas para la revisión bibliográfica.

Nro.	Autor/es	Año de publicación	País	Tipo de estudio	Población	Muestra	Tratamiento	Resultados
1	Liu J, Soper D, Lukes A, Gee P, Kimble T. (24)	2018	EEUU Canadá	Experimental	1875	432	UPA	Los pacientes fueron aleatorizados uno a uno de las seis formas de tratamiento que reflejaban combinaciones de asignaciones a 5 mg de ulipristal, 10 mg de ulipristal o placebo en dos ciclos de tratamiento de 12 semanas separados por un intervalo libre de fármacos de dos menstruaciones y seguido por un período de seguimiento libre de medicamentos de 12 semanas El tratamiento intermitente con dosis diarias de 5 mg o 10 mg de ulipristal fue superior al placebo logrando amenorrea, reduciendo el volumen del mioma y mejorando la calidad de vida de los pacientes; la mayoría de las mujeres que lograron amenorrea lo hicieron dentro de los 10 días. El evento adverso más común que ocurrió con mayor frecuencia en pacientes tratados con ulipristal fue el sofoco.
2	Carvalho	2021	Portugal	Observacional	199	93	UPA	El estudio consistió en una

	M, Nogueira C, Águas F (10)							encuesta transversal entre miembros de la Sociedad Portuguesa de Ginecología para responder una encuesta que se centró en la seguridad y alteraciones específicas en los análisis de laboratorio de la función hepática considerando el tratamiento con UPA. Se realizó monitoreo de función hepática en 93 mujeres y se reportaron alteraciones en los exámenes de laboratorio de función hepática en cinco casos (2.5%). En dos de estos casos, la historia clínica anterior se asoció con enfermedades hepáticas, a saber, alcohólicas, infecciosas y autoinmunes. La evolución clínica fue favorable en todos los casos.
3	Ghonim M, Magdy R, Sabbour M (14)	2019	Egipto	Observacional	1121	1121	UPA	Cinco estudios compararon UPA con placebo. La UPA logró significativamente la amenorrea redujo la pérdida de sangre y mejoró la calidad de vida con evidencia insuficiente de ECA para eventos adversos.
4	Águas F, Guerreiro	2020	Portugal	Observacional	526	488	UPA	Se observó una reducción significativa en el tamaño del

	F, Ponte C, Gomes C, Martinho M (25)							fibroma uterino después del tratamiento del 24 % con respecto al valor basal. El control del sangrado uterino se logró en el 81 % de las mujeres y hubo un aumento significativo en los niveles de hemoglobina después de la terapia con UPA. Se informaron eventos adversos en 22 pacientes, entre los cuales estaban náuseas, edema, sofocos, aumento de peso, cefalea, dolor en las articulaciones y aumento de los niveles de enzimas fosfatasa alcalina y gamma-GT. No se informaron eventos adversos graves.
5	Biscione A, Barra V, Bellone E, Severi F (26)	2019	Italia	Observacional	139	71	UPA	Se administró un cuestionario sobre calidad de vida y función sexual, antes y después del tratamiento. Los pacientes, manifestaron como efectos adversos cefalea, taquicardia, distensión abdominal y artralgia. Debido a estos síntomas, aunque no claramente relacionados con el tratamiento, todos los pacientes suspendieron la administración de UPA al final del curso y aun así completaron el cuestionario. Se encontró una reducción de las molestias en la vida social y

								laboral, indujo una mejora en el estado emocional y psicológico, reducción del dolor de 2/10 en escala EVA, y la satisfacción personal con la vida sexual aumentó después del tratamiento UPA.
6	Giarré G, Franchini M, Catellacci E, Malune M. (27)	2019	Italia	Experimental	142	142	UPA	Presentó una reducción media del 18% del volumen del mioma. En relación al sangrado, presento una reducción de la cantidad y la duración del mismo. Los niveles de hemoglobina mejoraron durante el tratamiento, el 50 % tenía un nivel medio de hemoglobina inferior a 9 mg/dl al inicio del estudio; después del tratamiento con UPA, solo el 25% de las mujeres tenían un nivel de hemoglobina inferior a 12 mg/dl. Todos los eventos adversos fueron de leves a moderados, ningún evento grave.
7	Del Forno S, Degli E, Salucci P (22)	2020	Italia	Observacional	214	162	UPA	No se detectó ningún aumento de los niveles séricos de AST y ALT y ninguna mujer informó de síntomas sugestivos de lesión hepática. La mayoría de las mujeres informaron de la mejora de los síntomas relacionados con los fibromas y de un alto grado de

								satisfacción con el tratamiento. Más de la mitad de las mujeres tuvieron efectos secundarios, en la mayoría de los casos no tan graves como para interrumpir el tratamiento.
8	Baggio S, Pomini P, Galeone F. (28)	2018	Italia	Experimental	93	42	UPA	Todos los pacientes incluidos en el estudio recibieron 5 mg de acetato de ulipristal por día durante 3 meses consecutivos, iniciando desde el primer día de menstruación. Después de 3 meses de acetato de ulipristal, las mujeres tuvieron una mejoría significativa de todos los síntomas informados antes del tratamiento y solo se registraron algunos efectos leves como cefalea, sofocos y náuseas.
9	Szydłowska I, Marciniak A, Nawrocka J. (29)	2020	Polonia	Experimental	34	34	UPA	En general, el volumen promedio de los fibromas se redujo en un 44,34 %. No se observaron efectos secundarios, como cefalea, sofocos, dolores de estómago, acné, dolor muscular y aumento de peso durante y después de la terapia con acetato de ulipristal en todos los pacientes tratados. Dentro de los dos primeros meses de la administración del fármaco, el 79,41% (27/34) de las mujeres

								del grupo estudiado dejó de menstruar.
10	Osuga Y, Nakano Y, Yamauchi Y, Murakawa H (15)	2021	Japón	Experimental	155	140	UPA	Las tasas de pacientes con amenorrea durante 35 días fueron >90%. El volumen de los fibromas se redujo entre el 21.5%-35% al final del tratamiento. Los pacientes experimentaron mejoras sostenidas en la anemia, el dolor y la calidad de vida durante el tratamiento. No se detectaron problemas de seguridad en las concentraciones de hormonas o las pruebas de función hepática.
11	Kang S, Brinker A, Jones SC, Dimick L (30)	2020	Estados Unidos	Observacional	9	9	UPA	Se identificaron nueve casos fuera de EEUU que cumplían los criterios de inclusión de casos de lesiones hepáticas graves asociadas al ulipristal. Se definió como daño hepático cuando: ALT o AST elevado más de cinco veces, la fosfatasa alcalina en suero más de dos veces; o a su vez, bilirrubina total > 2,5 mg/dL o INR > 1,5 y AST, ALT o fosfatasa alcalina elevados (sin deficiencia conocida de Warfarina o vitamina K) después del uso de ulipristal para el tratamiento de los fibromas. Cinco casos informaron de resultados clínicos

								de trasplante de hígado y/o muerte y todos fueron evaluados por tener una probable asociación causal con el acetato de ulipristal. La evaluación de los otros cuatro casos que informaron de la resolución de la lesión hepática tras la interrupción del tratamiento.
12	Kounidas G, Kastora SL, Barnott E, Black L, Robinson T (31)	2021	Inglaterra	Observacional	935	676	UPA	El UPA (5 mg y 10 mg) logró un resultado amenorreico en comparación con el placebo. En relación al daño hepático, los ensayos excluyeron a los participantes con enzimas hepáticas elevadas antes de que se administrara UPA. Se confirmó que once de doce casos eran receptores de UPA (5 mg o 10 mg), y el restante se registró como un efecto grave relacionado con enzimas hepáticas elevadas, sin embargo, no se indicó si el participante era receptor de UPA o placebo y se consideró no relacionado con el tratamiento.
13	Netter A, Pauly V, Siles P, Pivano A, Vidal V	2019	Francia	Observacional	63	53	UPA	El 72,4% de las pacientes presentó una disminución de volumen de los miomas, mientras que el 27,6% de miomas aumentaron de volumen o se mantuvieron

	(32)							estables y se clasificaron como que no respondieron al tratamiento. La proporción de fibromas submucosos que disminuyó de volumen fue estadísticamente mayor que la de los fibromas intramurales.
14	Jha S, Ahmed N, Sinha H (33)	2021	India	Observacional	151	65	UPA	Se realizaron pruebas de función hepática antes de comenzar el tratamiento (línea de base) y luego al final del primer y segundo ciclo de tratamiento. El 69% de las mujeres lograron amenorrea. El porcentaje de reducción en el volumen medio del fibroma fue del 32% después del primer ciclo de tratamiento y del 52% después del segundo. No se observó eventos adversos en ninguno de los pacientes durante ninguno de los ciclos de tratamiento.
15	Shah N, Egbase E, Sideris M (34)	2020	Alemania	Observacional	755	13	UPA	Seis de cada diez mujeres (56,5%) tuvo una reducción en el tamaño de los fibromas. Más de ocho de cada diez mujeres tuvieron una mejoría en la menorragia (83%). Más de ocho de cada diez mujeres tuvieron una mejoría en la percepción del dolor pélvico (80,1%), basado en tres estudios que reclutaron a 145 mujeres.

Discusión

Los miomas uterinos son los tumores benignos más comunes en mujeres en edad reproductiva, se pueden detectar en hasta el 80% de las mujeres a los 50 años. El síntoma que se presenta con mayor frecuencias es el sangrado uterino irregular y profuso. Otros síntomas incluyen dolor pélvico, dolor lumbar, dispareunia, infertilidad, frecuencia y urgencia miccional. El acetato de ulipristal (UPA), un modulador selectivo de los receptores de progesterona actúa sobre estos en el miometrio, el endometrio y el hipotálamo-hipófisis sin efectos importantes sobre los niveles de estradiol. Se considera que la UPA mejora la menorragia a través de la inducción de amenorrea mediante la inhibición de la ovulación y la acción directa sobre el endometrio en un 73-89% (14). Además, la progesterona y los receptores de progesterona están involucrados en la proliferación celular miometrial y crecimiento de fibromas, el UPA actúa antagonicamente sobre estos receptores en los fibromas, reduciendo el volumen de los mismos en un 12-42% (20) (35). La ventaja del uso de este fármaco es que no presenta efectos hipoestrogénicos ni pérdida ósea en comparación con fármacos antagonistas de la GnRH. Este medicamento ha revolucionado el manejo terapéutico de la miomatosis uterina, en la actualidad, es considerado un tratamiento altamente eficaz para esta patología (2) (36). El presente estudio incluyó un total de 15 artículos científicos, relacionados con la mejoría en la calidad de vida de las mujeres que presentan manifestaciones clínicas ocasionado por los miomas, la eficacia del manejo con UPA, las reacciones adversas experimentadas durante el tratamiento y la seguridad de dicho fármaco, mediante la evaluación de diferentes ensayos clínicos controlados aleatorizados; con el objetivo de establecer un tratamiento adecuado y seguro para la miomatosis uterina sintomática.

Según el estudio realizado por Ghonim et al 2019 (14), en la cual, se incluyó 1121 participantes, donde evaluaron los síntomas y la calidad de vida de las mujeres que presentaban fibromas uterinos. Se informó amenorrea en 882 participantes, el control de la pérdida abundante de sangre menstrual se informó en 825 participantes y mejoró la calidad de vida de las pacientes de acuerdo a la escala Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life (UFS-QOL) con evidencia insuficiente para eventos adversos (37) (38). Coincidiendo con los estudios de Liu 2018 (24) y Aguas et al 2020 (25), en la cual, en el primera investigación, las pacientes recibieron dosis de UPA de 5 mg, 10 mg, o placebo durante dos cursos de tratamiento de 12 semanas con 2 intervalos sin tratamiento. Evidenciándose que las tasas de amenorrea fueron 42% y 54,8% para 5 mg y 10 mg

de ulipristal, respectivamente, en comparación con 0% para placebo. De acuerdo a la escala UFS-QOL se demostró mejoras significativas en la calidad de vida de las pacientes del 75% y 87% para dosis de UPA de 5 mg y 10 mg respectivamente en comparación con el placebo. En el segundo estudio, se logró el control del sangrado uterino en el 81% de las pacientes. Además, se observó un aumento en los niveles de hemoglobina. Se informó también embarazo en 6 mujeres tratadas por infertilidad relacionada con los miomas. La evidencia demostrada por Giarré et al 2019 (27), se acopla a los resultados ya presentados, sin embargo, en este estudio se aplicó hasta 4 cursos (3 meses cada uno) de UPA 5 mg/día, evidenciando una reducción de la cantidad de sangrado y una elevación en los niveles de hemoglobina. Igualmente, los efectos adversos fueron leves a moderados, sin ningún evento grave que provoque la interrupción del tratamiento.

Luego de la evaluación de los resultados primarios (control del sangrado uterino y niveles de hemoglobina) se procedió al análisis de los resultados secundarios, basado en la reducción del volumen de los miomas. De acuerdo al estudio de Aguas et al 2020 (25), se observó una reducción significativa en el tamaño de los fibromas uterinos después del tratamiento. La mediana del porcentaje de reducción desde el inicio fue del 24 %. Los resultados de las investigaciones de Giarré et al 2019 (27) y Szydłowska 2020 (29) se acoplan al estudio anterior, presentando reducción media del volumen de los miomas del 18% verificado por ecografía. Para el segundo estudio, de igual manera se evaluó mediante ultrasonido el diámetro y volumen de los miomas, evidenciándose una reducción del volumen del 44.3%, mientras que el diámetro observado se redujo en 18%. Además, se presentan otros estudios con resultados semejantes en relación a la reducción del volumen de los miomas. En relación a la investigación por parte de Osuga et al 2021 (15), se produjo una disminución promedio del 21 al 35% en el tamaño de los fibromas. En el estudio publicado por Jha et al 2021 (33), se demostró de igual manera una reducción en el volumen de los miomas posterior a la administración de 2 ciclos (3 meses cada uno) de UPA, manifestando una reducción del 32% luego del primer ciclo de tratamiento, y del 52% posterior al segundo ciclo. Sin embargo, en la investigación de Netter et al 2019 (32) los resultados contrastan parcialmente con los estudios anteriores. Los autores evaluaron la reducción del volumen de los miomas, tras lo cual, los pacientes fueron sometidos a resonancia magnética para determinar el volumen de los miomas antes y después del tratamiento con UPA. En el 72.4% de los pacientes se observó una disminución del volumen, mientras que el 27.6% de los miomas

aumentaron de tamaño o se mantuvieron sin ningún cambio, Netter observó que la proporción de miomas submucosos que disminuyó de volumen fue estadísticamente mayor que en los miomas intramurales.

De acuerdo, al estudio de Biscione et al 2019 (26), si bien se adhiere con los resultados de los estudios mencionados anteriormente en relación a la mejoría de la calidad de vida de las mujeres, todas las pacientes suspendieron la administración de UPA al final del ciclo en curso por los efectos adversos del fármaco como cefalea, taquicardia, distensión abdominal y artralgia; aunque no estaban claramente relacionados con el tratamiento. Este hecho difiere del resto de investigaciones presentadas, como la de Liu et al 2018 (24), Águas et al 2020 (25), Ghonim 2019 (14), Giarré 2019 (27), Baggio et al 2018 (28) y Jha et al 2021 (33), en las que las principales reacciones adversas fueron sofocos, cefalea, náuseas y artralgia. Sin embargo, en estos estudios se consideraban reacciones mínimas o casi nulas, sin llegar a interrumpir el tratamiento por parte de los pacientes.

Finalmente, otra de las características que se evaluaron en las investigaciones fue la seguridad del UPA, en relación, al posible daño hepático ocasionado en las mujeres en tratamiento con este fármaco. De acuerdo a Del Forno et al 2020 (22), se solicitó a las mujeres que evaluaran la función del hígado mediante la determinación de las transaminasas hepáticas (AST y ALT). No se detectaron casos de aumento de los niveles séricos de AST y ALT, y ninguna mujer notificó síntomas sugestivos de daño hepático durante uno o más ciclos de tratamiento. Teniendo en cuenta la gran cantidad de mujeres sometidas a UPA y que solo se informaron cinco casos de insuficiencia hepática grave, la lesión hepática inducida por UPA puede considerarse una eventualidad muy rara. Este resultado coincide con la investigación planteada por Kounidas 2021 (31), en la cual, se usaron pruebas de función hepática para excluir a los participantes con enzimas hepáticas elevadas, bilirrubina o más signos de hepatotoxicidad antes de que comenzara el ensayo; registrando 12 casos de transaminasas elevadas. Sin embargo, 11 de los 12 casos eran receptores de UPA de 5 mg o 10 mg sin presentar efectos adversos graves que pongan en riesgo la vida del paciente y la suspensión del tratamiento, solamente el restante se registró como un efecto adverso grave relacionado con las transaminasas hepáticas anormales. Sin embargo, no se indicó si el participante era receptor de UPA o placebo y se consideró no relacionado con el tratamiento. De manera similar, en el estudio elaborado por Carvalho et al 2021 (10), que

consistía en la realización de una encuesta por parte de Ginecólogos Portugueses. Esta encuesta hace énfasis en la evaluación de la seguridad y alteraciones específicas en los análisis de laboratorio de la función hepática (ALT, AST, FA, GGT y bilirrubina) considerando el tratamiento con UPA. Se realizó monitoreo de función hepática en 93 mujeres y se reportó alteración en cinco casos. En tres de los cinco casos no se observó una elevación del doble del nivel normal de las transaminasas hepáticas, pero en dos casos hubo un aumento de más del triple. En relación a los casos que presentaban alteraciones de la función hepática antes del tratamiento y más de tres veces el valor normal luego del mismo, tenían una historia clínica anterior como hepatitis autoinmune, hepatitis infecciosa y alcoholismo; produciéndose una suspensión del tratamiento con UPA. Los otros tres casos no presentaron una elevación de las enzimas hepáticas antes del tratamiento, pero si un aumento leve en relación al nivel normal (menos del doble), en estos casos se continuó el tratamiento. La continuidad del tratamiento con UPA no empeoró los datos de laboratorio (perfil hepático) y no se informaron efectos adversos graves.

Todas estas investigaciones difieren de la presentada por Kang et al 2020 (30), en la cual, se identificó nueve casos fuera de EE. UU de daño hepático grave asociado con ulipristal. Cinco casos informaron resultados clínicos de trasplante hepático y/o muerte y se evaluó que todos tenían una asociación causal probable con acetato de ulipristal. La evaluación de los otros cuatro casos, notificaron la resolución de la lesión hepática tras la interrupción del tratamiento revelando así una posible relación causal con el UPA. Los casos de daño hepático que dieron como resultado en trasplantes de hígado ocurrió en pacientes que tomaban la dosis diaria más baja de 5 mg; por lo tanto, hay evidencia de que la dosis más baja probada en estos ensayos proporcione una opción de dosificación más segura. Sin embargo, en algunos de los casos, no está claro si el UPA se usó de forma continua más allá de un período de tratamiento de 90 días, sin pausas durante un ciclo menstrual. Por lo tanto, no se puede discernir si las interrupciones regulares de la dosificación diaria después de cada período de tratamiento de 90 días reducirían el mayor riesgo de daño hepático inducido por fármacos, asociado con el acetato de ulipristal.

En conclusión, en febrero de 2018, la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios (MHRA) del Reino Unido emitió advertencias sobre nuevas medidas de seguridad temporales introducidas para el uso de UPA basadas en informes de lesión hepática grave (18)

(35). Las medidas incluyeron no iniciar nuevos ciclos de tratamiento de UPA incluso en pacientes que hayan concluido ciclos anteriores, garantizar que se realice una prueba de función hepática en todos los pacientes a las 2-4 semanas de suspender el tratamiento o que estén tomando actualmente el medicamento y presenten características indicativas de daño hepático (náuseas, vómitos, malestar general, dolor hipocondrial derecho, anorexia, astenia o ictericia) (2) (23). Si los rangos de las enzimas hepáticas son 2 veces el límite superior de lo normal, el tratamiento debe suspenderse y el paciente debe ser monitoreado de cerca (8).

En agosto de 2018, la MHRA en conjunto con el Comité de evaluación de riesgos de farmacovigilancia de la agencia europea del medicamento (PRAC) publicaron recomendaciones sobre el uso de UPA para el tratamiento de la uterina sintomática (16) (39):

1. La UPA podría ser utilizada por mujeres en edad reproductiva que experimenten síntomas moderados o graves de fibromas no aptos para cirugía. Cada curso de tratamiento no debe durar más de 3 meses y solo puede reiniciarse si hubo un período de descanso dentro de los cursos de tratamiento.
2. También podría usarse como un tratamiento complementario preoperatorio antes de la cirugía en mujeres en edad reproductiva durante un ciclo.
3. El tratamiento con UPA debe ser instituido y supervisado por un médico con experiencia en el manejo de fibromas uterinos.
4. UPA no es para uso en mujeres con enfermedad hepática subyacente.

Conclusiones

- Se demostró la eficacia del Acetato de Ulipristal para cualquier régimen de dosificación y tiempo de tratamiento en pacientes sintomáticas que padecen miomatosis uterina; ya que indujo amenorrea, controló el sangrado uterino, mejoró los niveles de hemoglobina y redujo el volumen de los fibromas uterinos.
- En relación a los efectos adversos producidos por el uso del Acetato de Ulipristal, encontramos que los más frecuentes eran sofocos, cefalea, náuseas y artralgia. Sin embargo, se evidenció que estas reacciones eran mínimas o casi nulas como para interrumpir el tratamiento por parte de los pacientes.

- Una de las principales razones para la interrupción del tratamiento con Acetato de Ulipristal fue su posible asociación con daño o lesión hepática. Sin embargo, se comprobó en varios estudios que no hubo síntomas sugestivos de daño hepático durante uno o más ciclos de tratamiento. Los casos de insuficiencia hepática grave que se presentaron no hubo una evidencia clara si el UPA se usó de forma continua más allá de un período de tratamiento de 90 días o si los pacientes eran receptores de placebo y no de UPA. Por lo tanto, la lesión hepática puede considerarse una eventualidad muy rara.

Referencias

1. Berek J. Berek y Novak. Ginecología. Barcelona: Wolters Kluwer Health; 2013. 1561 p.
2. 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. *Progresos Obstet y Ginecol*. 2019;62(1):36–8.
3. Liu JH, Soper D, Lukes A, Gee P, Kimble T, Kroll R, et al. Ulipristal acetate for treatment of uterine leiomyomas: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2018;132(5):1241–51.
4. Giuliani E, As-Sanie S, Marsh EE. Epidemiology and management of uterine fibroids. *Int J Gynecol Obstet*. 2020;149(1):3–9.
5. Alsudairi HN, Alrasheed AT, Dvornyk V. Estrogens and uterine fibroids: An integrated view. *ResearchGate*. 2021;7(2):156–63.
6. iuliani E, As-Sanie S, Marsh EE. Epidemiology and management of uterine fibroids. *Wiley Online Libr*. 2020;149(1):3–9.
7. Dolmans MM, Donnez J, Fellah L. Uterine fibroid management: Today and tomorrow. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019;45(7):1222–9.
8. Garcia I, Goitia M, Raga F. Acetato de ulipristal después del proceso de la Agencia Europea del Medicamento. ¿Qué ha sucedido y cuál es la visión actual? *Rev Of la Soc Española Ginecol y Obstet*. 2018;61(6):535–9.

9. Rabe T, Saenger N, Ebert AD, Romer T, Rodolfo H, Rudy T, et al. Moduladores selectivos de los receptores de progesterona para el tratamiento médico de los fibromas uterinos con énfasis en el acetato de ulipristal. *Hindawi*. 2018;1–13.
10. Carvalho M, Nogueira C, Águas F. Encuesta a ginecólogos portugueses sobre daño hepático. *Acta Obs e Ginecológica Port*. 2021;15(3):244–8.
11. Cunningham F, Leveno K, Bloom S. *Obstetricia Williams*. México: McGraw-Hill; 2019. 1346 p.
12. Yang Q, Ciebiera M, Bariani MV, Ali M, Elkafas H, Boyer TG, et al. Comprehensive Review of Uterine Fibroids: Developmental Origin, Pathogenesis, and Treatment. *Oxford*. 2022;43(4):678–719.
13. Kolterud Å, Välimäki N, Kuisma H, Patomo J, Ilves ST, Mäkinen N, et al. Molecular subclass of uterine fibroids predicts tumor shrinkage in response to ulipristal acetate. *Hum Mol Genet*. 2022;00(September):1–9.
14. Ghonim M, Magdy R, Sabbour M, Ghonim M, Nabhan A. A systematic review and meta-analysis of ulipristal acetate for symptomatic uterine fibroids. *Wiley Online Libr*. 2019;146(2):141–8.
15. Osuga Y, Nakano Y, Yamauchi Y, Murakawa H. Phase III long-term study to evaluate the efficacy and safety of ulipristal acetate in Japanese patients with uterine fibroids. *J Obstet Gynaecol Res*. 2021;47(9):3269–78.
16. Ekanem E, Talaulikar V. *Medical Therapy for Fibroids: What Next for Ulipristal Acetate?* Springer. 2021;38(1):137–48.
17. Marsh EE, Al-Hendy A, Kappus D, Galitsky A, Stewart EA, Kerolous M. Burden, Prevalence, and Treatment of Uterine Fibroids: A Survey of U.S. Women. *Dep Obstet Gynecol Univ Michigan*. 2018;27(11):1359–67.
18. Ferreira H, Oporto CH De, Coimbra CH De. Actualización sobre el tratamiento médico de los miomas uterinos sintomáticos Tratamiento médico de los miomas uterinos sintomáticos - actualización. *ResearchGate*. 2022;16(2):134–44.

19. Jha S, Ahmed N, Sinha HH. Safety and efficacy of two repeated cycles of ulipristal acetate in the management of symptomatic uterine fibroid among Indian women. *Prz Menopauzalny*. 2021;20(3):127–32.
20. Bristot M, Grande A, Rodrigues M. Eficacia del acetato de ulipristal para fibromas uterinos : uma metanálise atualizada. *ResearchGate*. 2021;64(3):507–12.
21. Rozenberg S, Revercez P, Fastrez M, Vandromme J, Bucella D. Suspension of ulipristal acetate for uterine fibroids during ongoing EMA’s review of liver injury risk: Unfortunate timing during the Covid-19 pandemic! *Elsevier*. 2020;252:300–2.
22. Del Forno S, Degli Esposti E, Salucci P, Leonardi D, Iodice R, Arena A, et al. Liver function, tolerability and satisfaction during treatment with ulipristal acetate in women with fibroids: a single center experience. *Taylor&Francis*. 2020;36(5):445–7.
23. Indraccolo U, Conzadori S, Greco P. Which is the destiny of ulipristal acetate for uterine fibroids? A commentary on the Italian medicines agency (AIFA) pronouncements. *ResearchGate*. 2019;110(2):98–9.
24. Liu JH, Soper D, Lukes A, Gee P, Kimble T, Kroll R, et al. Ulipristal acetate for treatment of uterine leiomyomas: A randomized controlled trial. *Wolters Kluwer Heal*. 2018;132(5):1241–51.
25. Águas F, Guerreiro F, Ponte C, Gomes C, Martinho M, Vilhena V, et al. Management of symptomatic uterine fibroids with ulipristal acetate: A retrospective, multicentric and nationwide study. *Elsevier*. 2020;49(8).
26. Biscione A, Barra V, Bellone E, Severi FM, Luisi S. Ulipristal acetate on quality of life and sexual function of women with uterine fibromatosis. *Taylor&Francis*. 2020;36(1):87–92.
27. iarrè G, Franchini M, Castellacci E, Malune ME, Di Spiezio Sardo A, Saccone G, et al. Ulipristal acetate in symptomatic uterine fibroids. A real-world experience in a multicentric Italian study. *Taylor Fr*. 2020;36(2):171–4.
28. Baggio S, Pomini P, Galeone F, Presti F, Santi L, Raffaelli R, et al. Influence of ulipristal

- acetate therapy on uterine fibroid-related symptoms and on uterine and fibroid volumes and vascularity indices assessed by ultrasound. *J Ultrasound Med.* 2018;37(9):2215–22.
29. Szydłowska I, Marciniak A, Nawrocka-rutkowska J, Rył A, Starczewski A. Predictive factors of response to selective progesterone receptor modulator (Ulipristal acetate) in the pharmacological treatment of uterine fibroids. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(3):1–11.
30. Kang S, Brinker A, Jones SC, Dimick-Santos L, Avigan MI. An Evaluation of Postmarketing Reports of Serious Idiosyncratic Liver Injury Associated with Ulipristal Acetate for the Treatment of Uterine Fibroids. *Pubmed.* 2020;43(12):1267–76.
31. Kounidas G, Kastora SL, Barnott E, Black L, Robinson-Burke T, Gould A, et al. Efficacy of ulipristal acetate in women with fibroid induced menorrhagia: A systematic review and meta-analysis. *Elsevier.* 2021;50(9):1–6.
32. Netter A, Pauly V, Siles P, Pivano A, Vidal V, Agostini A. Predictors of uterine fibroid volume reduction under ulipristal acetate: a prospective MRI study. *Elsevier.* 2019;39(5):795–801.
33. Jha S, Ahmed N, Sinha HH. Seguridad y eficacia de dos ciclos repetidos de acetato de ulipristal. *Pubmed.* 2021;20(3):127–32.
34. Shah N, Egbase E, Sideris M, Odejinmi F. What happens after randomised controlled trials? Uterine fibroids and ulipristal acetate: systematic review and meta-analysis of “real-world” data. *Springer.* 2021;303(5):1121–30.
35. Sohn GS, Cho SH, Kim YM, Cho CH, Kim M, Lee SR. Tratamiento médico actual de los fibromas uterinos LNG-IUS. *Obstet Gynecol Sci.* 2018;61(2):192–201.
36. Irahara M, Maejima Y, Shinbo N, Yamauchi Y, Mizunuma H. Ulipristal acetate for Japanese women with symptomatic uterine fibroids: A double-blind, randomized, phase II dose-finding study. *Wiley Online Libr.* 2020;19(1):65–74.
37. Tuschy B, Gabbert M, Weiss C, Hornemann A, Wuhler A, Sütterlin M, et al. Changes in sexuality during ulipristal acetate treatment in women with symptomatic uterine fibroids. *Elsevier.* 2018;228:106–10.

38. Hervé F, Katty A, Isabelle Q, Céline S. Impact of uterine fibroids on quality of life: a national cross-sectional survey. Elsevier. 2018;229:32–7.
39. Nicolás I, Martínez-Zamora MÁ, Gracia M, Carrion A, Feixas G, Bernal L, et al. Management of symptomatic uterine fibroids after ulipristal acetate suspension and identification of high risk patients for surgery at 6-months of follow-up. Taylor&Francis. 2021;37(9):831–5.

© 2023 por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).