

**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO**  
**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**  
**PROGRAMA DE ESTUDIOS DE MEDICINA HUMANA**



**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO**

---

“Eficacia del uso del acetato de ulipristal en pacientes sintomáticas con miomatosis uterina. Revisión sistemática y metaanálisis”

---

**Área de investigación:**

Ginecología

**Autora:**

Br. Fernández Vásquez, Daniela Noemí

**Jurado evaluador:**

**Presidente:** Vásquez Alvarado, Javier Ernesto

**Secretario:** Castañeda Cuba, Luis Enrique

**Vocal:** Mesta Corcuera, Félix Oswaldo

**Asesora:**

Lozano Peralta, Katherine Yolanda

**Código Orcid:** <https://orcid.org/0000-0002-9011-6116>

**Trujillo – Perú**  
**2022**

**Fecha de sustentación:** 2022/08/19

## **DEDICATORIA**

A Dios, por guiar mis pasos.

A mis padres Ana y José, por mostrarme el camino hacia la superación y ser mi mayor soporte durante las etapas de mi vida.

A mi hermano Marcelo, por ser mi modelo a seguir.

A Tintín, por haber sido mi compañero eterno de estudio y ahora me observa desde el cielo.

## **AGRADECIMIENTO**

A mi asesora, Dra. Katherine Lozano Peralta, por brindarme su tiempo y recomendaciones.

Al Dr. José Caballero Alvarado, por su tiempo y por su guía metodológica.

A Aldo y Cristina, por su apoyo y soporte durante la realización de este trabajo de investigación y durante toda la carrera.

A Karen y Roxana, por su gran amistad todos estos años y por siempre alentarme a seguir adelante y dar lo mejor de mí.

A mis amigos de la universidad, que se convirtieron en mi segunda familia.

## ÍNDICE

DEDICATORIA.....	2
AGRADECIMIENTO.....	3
RESUMEN.....	5
ABSTRACT.....	6
I. INTRODUCCIÓN.....	7
II. MATERIAL Y MÉTODOS.....	12
III. RESULTADOS.....	16
IV. DISCUSIÓN.....	27
V. CONCLUSIONES.....	30
VI. RECOMENDACIONES.....	31
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	32
VIII. ANEXOS.....	36

## RESUMEN

**Objetivo:** El objetivo de este estudio es agrupar la evidencia disponible sobre la eficacia del acetato de ulipristal en pacientes sintomáticas con miomatosis uterina y así realizar una revisión sistemática y metaanálisis.

**Materiales y métodos:** Se realizaron las búsquedas en PubMed, Web of Science, Embase, Scopus, Ovid, Cochrane Library, Google Scholar y Clinical Trials de artículos que demuestren la variable de interés del estudio. Dos investigadores independientes examinaron y seleccionaron los artículos. Se extrajeron de los estudios datos de los desenlaces: amenorrea, UFS-QOL score de la severidad de los síntomas y control del sangrado siendo procesados con Revman 5, se realizó el análisis estadístico utilizando el Risk Ratio (RR) y la diferencia de medias (MD) para evaluar el efecto en las variables.

**Resultados:** Se incluyeron 8 estudios para el análisis estadístico, incluyendo un total de 1515 participantes, de los cuales 991 utilizaron UPA y 433 un comparador. Se demostró significativamente que UPA logró amenorrea (RR 18.17; IC95% 8.56, 38.56), mejoró la severidad de los síntomas (diferencia de medias -23.18; IC95% -29.78, -16.57) y redujo la pérdida de sangre en las menstruaciones ((RR 21.63; IC95% 9.83, 47.59) en comparación con placebo. Además, se demostró que no hubo diferencia significativa sobre UPA versus LEU en lograr amenorrea, pero sí se demostró que UPA mejoró la severidad de los síntomas (diferencia de medias -4.29; IC95% -8.47, -0.12) en comparación con LEU.

**Conclusiones:** Esta revisión se suma a la literatura existente sobre la eficacia del UPA como tratamiento en pacientes sintomáticas con miomatosis uterina que no puedan ser sometidas a cirugía y en quienes no se puedan realizar procedimientos quirúrgicos o no hayan funcionado; logrando inducir amenorrea, controlar el sangrado abundante durante las menstruaciones y mejorar la calidad de vida de las pacientes reduciendo la severidad de sus síntomas.

**Palabras clave:** Leiomioma, menorragia, acetato de ulipristal, calidad de vida relacionada con la salud, amenorrea, control de sangrado.

## ABSTRACT

**Objective:** The objective of this study is to group the available evidence on the efficacy of ulipristal acetate in symptomatic patients with uterine myomatosis and thus perform a systematic review and meta-analysis.

**Materials and methods:** Searches were made in PubMed, Web of Science, Embase, Scopus, Ovid, Cochrane Library, Google Scholar and Clinical Trials of articles that demonstrate the variable of interest of the study. Two independent researchers reviewed and selected the articles. Outcome data were extracted from the studies: amenorrhea, UFS-QOL score of symptom severity and bleeding control, processed with Revman 5. Statistical analysis was performed using the Risk Ratio (RR) and the mean difference (MD) to assess the effect on the variables.

**Results:** Eight studies were included for statistical analysis, including a total of 1515 participants, of whom 991 used UPA and 433 a comparator. It was found that UPA significantly increased amenorrhea (RR 18.17; 95% CI 8.56, 38.56), improved symptom severity (mean difference -23.18; 95% CI -29.78, -16.57) and reduced menstrual blood loss ((RR 21.63, 95% CI 9.83, 47.59) compared to placebo, 95% CI -8.47, -0.12) compared to WBC.

**Conclusions:** This review adds to the existing literature on the efficacy of UPA as a treatment in symptomatic patients with uterine myomatosis who cannot undergo surgery and in whom surgical procedures cannot be performed or have not worked; managing to induce amenorrhea, control heavy bleeding during menstruation and improve the quality of life of patients by reducing the severity of their symptoms.

**Keywords:** Leiomyoma, menorrhagia, ulipristal acetate, health-related quality of life, amenorrhea, bleeding control.

## I. INTRODUCCIÓN

Los fibromas uterinos, también llamados leiomiomas, son considerados como una de las masas o tumores benignos más comunes del aparato reproductor femenino. En nuestro medio, tiene una incidencia de 20-50% en las mujeres que se encuentran en edad reproductiva y un 20% en mujeres >40 años, la mayoría son asintomáticas y representan el 3% de las consultas externas y 22% de altas hospitalarias del servicio de Ginecología (1). En USA, existe una prevalencia del 80%, y se ejecutan unas 200 mil histerectomías al año por esta enfermedad (2).

Las células de tipo musculares lisas del útero son las células que constituyen los miomas y contienen fibronectina, proteínas abundantes y colágeno (3) (4). Estos tumores son influenciados por esteroides gonadales (estrógeno y progesterona), pero unos autores piensan que la progesterona es la que más influye en la diferenciación y en el crecimiento del mioma, provocando así la activación de la división celular del músculo liso del útero (5) (6) (7).

Existen factores que influyen en la aparición de esta patología, como etnia, edad, alimentación y factores ambientales (8). Además, son proclives a aparecer en las mujeres que tienen una exposición de hormonas prolongada, como: síndrome de ovario poliquístico, menstruación temprana, primer embarazo en una edad avanzada, obesidad (9). La presentación de esta enfermedad es aproximadamente en los primeros treinta años de vida, años en los cuales las mujeres se encuentran en edad fértil (10). No obstante, algunas investigaciones han mostrado los leiomiomas también muestran una alta incidencia en las mujeres que se encuentran en la edad de los cuarenta y cincuenta y cuatro años (edad peri menopáusica), ya que existe un desequilibrio de las hormonas (11).

La mayoría de estos miomas son asintomáticos y cuando aparecen los síntomas suelen ser un sangrado abundante en las menstruaciones (siendo una de las manifestaciones más comunes), dolor pélvico, pérdida del embarazo y otros problemas durante la gestación debido al efecto de masa de esta patología; provocando así un deterioro de la calidad de vida de estas mujeres (12). Además, causan complicaciones: como anemia, infertilidad y osteoporosis, debido a que no es reconocido a tiempo ya que la mayoría son identificados por eventualidad en exámenes físicos durante las consultas (13).

En la actualidad el tratamiento que se opta para los leiomiomas son los procedimientos quirúrgicos, los cuales son elegidos por la edad y los deseos genésicos de las pacientes. Siendo la miomectomía la alternativa para las que desean embarazarse en el futuro y la histerectomía el tratamiento definitivo para las que no desean embarazarse, también existen otras intervenciones mínimamente invasivas como: embolización de la arteria, intervenciones por ultrasonido o bajo guía radiológica (14) (15) (16).

El tratamiento terapéutico a través de agentes farmacológicos para esta patología se encuentra habilitado, pero no existe algún fármaco que haya tenido una aprobación mundial específica para el manejo de los miomas uterinos (17), el manejo médico más aceptado hasta la fecha es el agonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), siendo el acetato de leuprolide el más usado, pero aunque sea eficaz no puede usarse en un largo periodo de tiempo ya que desencadena efectos secundarios adversos y debido a esto es usado como un tratamiento preoperatorio (18). Estos fármacos regulan de forma negativa el eje hipotálamo-hipófisis-gónadas induciendo amenorrea y el tamaño del leiomioma, no obstante, con su uso desencadenan síntomas relacionados a la menopausia (19) (20).

Además de esos fármacos, existen los receptores moduladores selectivos de progesterona (SPRMs), estos tienen un gran potencial ya que inhiben la ovulación actúa directamente sobre el endometrio a través de los receptores de progesterona. Dentro de estos, está el acetato de ulipristal (UPA), según estudios este fármaco reduce el tamaño del mioma y mejora la calidad de vida de las pacientes con pocos efectos adversos, siendo admitido su uso en el tratamiento de los miomas en USA (21) (22).

Por ende, en estos últimos años se ha procedido a realizar ensayos clínicos controlados, aleatorios y en varios centros, con el objetivo de demostrar la eficacia del manejo de los miomas con UPA en pacientes sintomáticas con esta patología.

El estudio propuesto por Jacques et al, tuvo una población de 307 participantes sintomáticas con el diagnóstico de leiomiomas en el cual compararon UPA y LEU para demostrar cuál es más eficaz. Obteniendo como resultado que el sangrado uterino fue controlado en un 90% en aquellos pacientes que recibieron UPA 5mg, 98% en aquellas con la dosis de UPA 10mg y 89% en las que recibieron LEU. Concluyendo que no hubo diferencia significativa entre aquellos que recibieron dosis diarias de UPA (5mg o 10mg) y entre los que recibieron (23).

El ensayo clínico Levens et al, con el objetivo de evaluar si la administración de 3 meses de UPA reduce el tamaño del fibroma, asignaron al azar a mujeres premenopáusicas con miomatosis uterina sintomáticas de 10mg (grupo T1), 20mg (grupo T2) diariamente o placebo por tres ciclos o 90-102 días, si no ocurrió la menstruación. Los resultados fueron la reducción significativa del volumen con UPA, disminuyendo 36% en el grupo T1 y 21% en el grupo T2, durante el tiempo del tratamiento hubo cambios en las variaciones de la hemoglobina y estradiol. Las conclusiones fueron que, comparado con placebo,

UPA reduce el volumen del fibroma luego de tres ciclos o 90-102 días, además el tratamiento fue bien tolerado sin eventos adversos graves (24).

El ensayo clínico Liu et al, se realizó para evaluar la eficacia y la tolerabilidad del UPA en el tratamiento sintomático de miomatosis uterina, asignaron al azar a pacientes premenopáusicas con miomas uterinos y sangrado uterino anormal; diariamente se les administró 5mg, 10mg de UPA o placebo en 12 semanas interrumpido por un intervalo libre de tratamiento de dos menstruaciones. Los resultados fueron que 68 de 162 y 86 de 157 pacientes tratadas con 5mg y 10mg de UPA respectivamente, comparado con 0 de 113; lograron amenorrea. Además, ambas dosis de UPA fueron bien toleradas. Se concluyó que el tratamiento de 5mg y 10mg de UPA fue superior al placebo en lograr amenorrea y generalmente bien tolerado para el manejo médico de la miomatosis uterina sintomática (25).

Por lo expuesto, esta investigación trata de generar evidencia científica de manera sistematizada y actualizada sobre el tratamiento de esta enfermedad, ya que es una de las más comunes en nuestro medio, presentando al UPA como una medida eficaz en estas pacientes. Por medio de este estudio, se busca demostrar que el fármaco propuesto es más o igual de eficaz que los fármacos usados actualmente; para así mejorar la calidad de vida en la población implicada.

## 1. ENUNCIADO DEL PROBLEMA:

¿Tiene el acetato de ulipristal eficacia en el tratamiento de miomatosis uterina en pacientes sintomáticas?

## 2. OBJETIVOS

### Objetivos generales:

- Determinar la eficacia del acetato de ulipristal en el tratamiento de miomatosis uterina en pacientes sintomáticas.

### Objetivos específicos:

- Determinar la eficacia del acetato de ulipristal usando cualquier régimen de dosis.
- Comparar la eficacia del acetato de ulipristal con placebo.
- Comparar la eficacia del acetato de ulipristal con el acetato de leuprolide.

## 3. HIPÓTESIS

**Hipótesis nula (H<sub>0</sub>):** El acetato de ulipristal no tiene eficacia en el tratamiento de miomatosis uterina en pacientes sintomáticas.

**Hipótesis alterna (H<sub>a</sub>):** El acetato de ulipristal tiene eficacia en el tratamiento de miomatosis uterina en pacientes sintomáticas.

## II. MATERIAL Y MÉTODOS

**2.1 Tipo de estudio:** Revisión sistemática y metaanálisis.

**2.2 Criterios para la consideración de los estudios:**

**a) Tipos de estudios:** Se incluyeron solo estudios primarios de tipo ensayos clínicos controlados aleatorizados en el idioma inglés o español. Se excluyeron estudios tipo observacionales, transversales, cartas al editor, revisiones narrativas y revisiones sistemáticas. También se excluyeron estudios que no se encuentren concluidos o que los resultados no se encuentren disponibles.

**b) Tipos de participantes:** Estudios en los que se demuestre la eficacia del UPA en pacientes en edad reproductiva sintomáticas con miomatosis uterina, con cualquier régimen de dosis comparado con una intervención (placebo, acetato de leuprolide).

**c) Tipos de intervención:**

- i. **Intervención:** Acetato de ulipristal
- ii. **Comparador:** Placebo, acetato de leuprolide

**d) Tipos de desenlace:**

- i. **Primarios:** Amenorrea
- ii. **Secundarios:**
  1. Score de la severidad de los síntomas basado en el UFS-QOL (Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life)
  2. Control del sangrado

**2.3 Métodos de búsqueda:**

**A. Búsqueda electrónica:** La estrategia de búsqueda fue delimitada según términos MESH (Anexo A). Se realizó una búsqueda bibliográfica de artículos que respondan a la pregunta de investigación en las siguientes bases de datos: PubMed, MEDLINE/Ovid, Embase, Scopus, Web of Science, Cochrane Library y literatura gris (Google Scholar y Clinical Trials). Con el objetivo de obtener una base de datos se exportaron todos

los artículos encontrados a la herramienta online gratuita Rayyan. Después de la eliminación de los estudios duplicados, el autor y el colaborador (A.S.R.Y.) revisaron los artículos de forma independiente mediante el título y resumen según los criterios de inclusión. En caso de conflicto de selección se trató con un tercer colaborador (K.Y.L.P.). Los estudios relevantes a la investigación fueron seleccionados y buscados a texto completo.

## **B. Colección y análisis de datos:**

**a. Selección de los estudios:** Se utilizó el programa Microsoft Excel 2016 para registrar los datos relevantes de los estudios seleccionados que cumplieron con los criterios de selección. Esta revisión sistemática se reportó según las recomendaciones PRISMA 2020.

**b. Extracción y manejo de datos:** La extracción de datos cualitativos de los resultados descritos se resumió en tablas, utilizando los siguientes datos: autor, año, país, registro de ensayo clínico, diseño de estudio y fase, número total de pacientes, edad, miomas uterinos, brazos terapéuticos y duración del tratamiento.

Los datos de interés fueron extraídos mediante un formulario creado en el software Review Manager (versión 5.3.1). Estos datos fueron: autoría, año de publicación, número de participantes, tipo de intervención, tipo de desenlace. (Anexo B).

**c. Evaluación de sesgo:** El análisis de sesgo fue llevado a cabo de manera independiente tanto por el autor como por su colaborador, mediante los criterios de la herramienta Cochrane RoB 2. La cual evalúa 7 dominios: generación de secuencia aleatoria, ocultación de la asignación, cegamiento de los participantes y el personal, cegamiento de los evaluadores de los resultados, datos de resultados incompletos, notificación selectiva de los resultados y otros sesgos.

**d. Evaluación de heterogeneidad:** Se determinó mediante los resultados de los estudios a través del estadístico I<sup>2</sup> y también se

evaluó la variabilidad entre los estudios mediante la prueba Tau2. Si los valores del I2 fueran >40%, se consideraría heterogéneo.

**e. Medidas de efecto:** Para los datos dicotómicos se calculó el riesgo relativo (RR) con intervalos de confianza (IC) del 95%. Para los datos continuos, se utilizó la diferencia de medias (MD) y su desviación estándar (DS) con IC del 95%. Se utilizó un modelo de efectos aleatorios mediante el método de Mantel-Haenzel para el análisis.

**f. Evaluación del reporte de sesgos:** No fue realizado en esta investigación, puesto que la evaluación por funnel plot se realiza solo cuando exista un mínimo de 10 artículos en el metaanálisis.

**2.4 Definición operacional de variables:** Las definiciones de las variables usadas se describen en la Tabla N°01

**Tabla N°01: Definición operacional de las variables**

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO	ESCALA	ÍNDICE
<b>Intervención</b>				
<b>UPA</b>	Pertenece a la familia de SPRM, actúa bloqueando al receptor de progesterona	Cuantitativa	De razón	1. 2.5mg 2. 5mg 3. 10mg 4. 20mg
<b>Comparador</b>				
<b>Placebo</b>	Sustancia sin acción curativa, que da un efecto terapéutico cuando el paciente lo toma convencido que es un tratamiento eficaz	Cualitativa	Nominal	Sí recibió/No recibió
<b>LEU</b>	Agonista del GnRH, tratamiento de referencia actual para los miomas	Cuantitativa	De razón	1. 3,75 mg 2. 1.88 mg
<b>Desenlaces</b>				
<b>Amenorrea</b>	Ausencia de menstruación	Cualitativa	Nominal	Sí/No

<b>Score UFS-QOL</b>	Escala que detecta mejoría en la calidad de vida de las pacientes	Cualitativa	Nominal	Sí/No
<b>Hemorragia uterina anormal</b>	Sangrado anómalo por modificaciones en el control hormonal de la menstruación	Cualitativa	Nominal	Sí/No
<b>Covariables</b>				
<b>Edad</b>	Edad de la paciente en el momento del tratamiento	Cuantitativa	De razón	Años
<b>Raza</b>	Grupo étnico	Cualitativa	Nominal	1. Caucásica 2. Africana 3. Hispana 4. Asiática
<b>Obesidad</b>	Índice de masa corporal definido por >30 kg/m <sup>2</sup>	Cualitativa	Nominal	Sí/No
<b>Menarquia temprana</b>	Primera menstruación que se produce antes de los 12 años	Cualitativa	Nominal	Sí/No
<b>Duración de tratamiento</b>	Tiempo del tratamiento	Cuantitativa	De razón	Meses

## 2.5 Aspectos éticos:

Este estudio se realizó de acuerdo al lineamiento ético y moral, que está redactado en las guías de investigación biomédica, conforme a la Ley General de Salud (N° 26842) y el Código de Ética y Deontología del Colegio Médico del Perú. Además, el protocolo se envió a PROSPERO, base de datos de proyectos de revisiones sistemáticas con el código de inscripción CRD42022343021, el cual es un medio de validación externa que permite verificar la veracidad de la investigación.

### III. RESULTADOS

#### **Selección y características de los estudios**

Se identificaron 977 artículos por medio de la búsqueda en las bases de datos correspondientes, incluyendo 120 artículos identificados a través de otros recursos. Luego de la eliminación de duplicados se consiguieron 770 artículos, los cuales fueron revisados por título y resumen. Un total de 33 artículos fueron seleccionados y revisados por texto completo, siendo seleccionados 8 artículos que cumplieron con los criterios de selección establecidos y demostraron la eficacia del UPA para el análisis final. Los artículos restantes fueron excluidos debido a que no cumplieron con los criterios de selección, los cuales se encuentran descritos en el flujograma PRISMA (Figura N°01).

Las características de los 8 artículos que fueron escogidos para el análisis cuantitativo se exponen en la Tabla N°02. Todos los estudios son ensayos clínicos controlados aleatorizados realizados en pacientes sintomáticas con diagnóstico de miomatosis uterina.

Los estudios incluyeron un total de 1515 participantes, quienes fueron randomizados a UPA (991 mujeres) versus un comparador (433 mujeres). Todos los estudios incluyeron mujeres en edad reproductiva (rango de 18 a 50 años), quienes tuvieron fibromas sintomáticos (menorragia, dolor pélvico, etc.) y con el diagnóstico de miomatosis uterina por ultrasonografía o resonancia magnética. Los grupos étnicos de las participantes incluyeron caucásicas, no caucásicas, asiáticas e hispanas.

Seis estudios compararon UPA versus placebo; de estos un estudio comparó UPA VO 2.5, 5 y 10mg versus placebo, tres estudios compararon UPA VO 5 y 10mg versus placebo y dos estudios compararon UPA VO 10 y 20mg versus placebo. Dos estudios compararon UPA versus acetato de leuprolide (LEU); de estos un estudio comparó UPA 10mg versus LEU 1.88mg o 3.75mg y el estudio restante comparó UPA 5 y 10mg versus LEU 3.75mg.

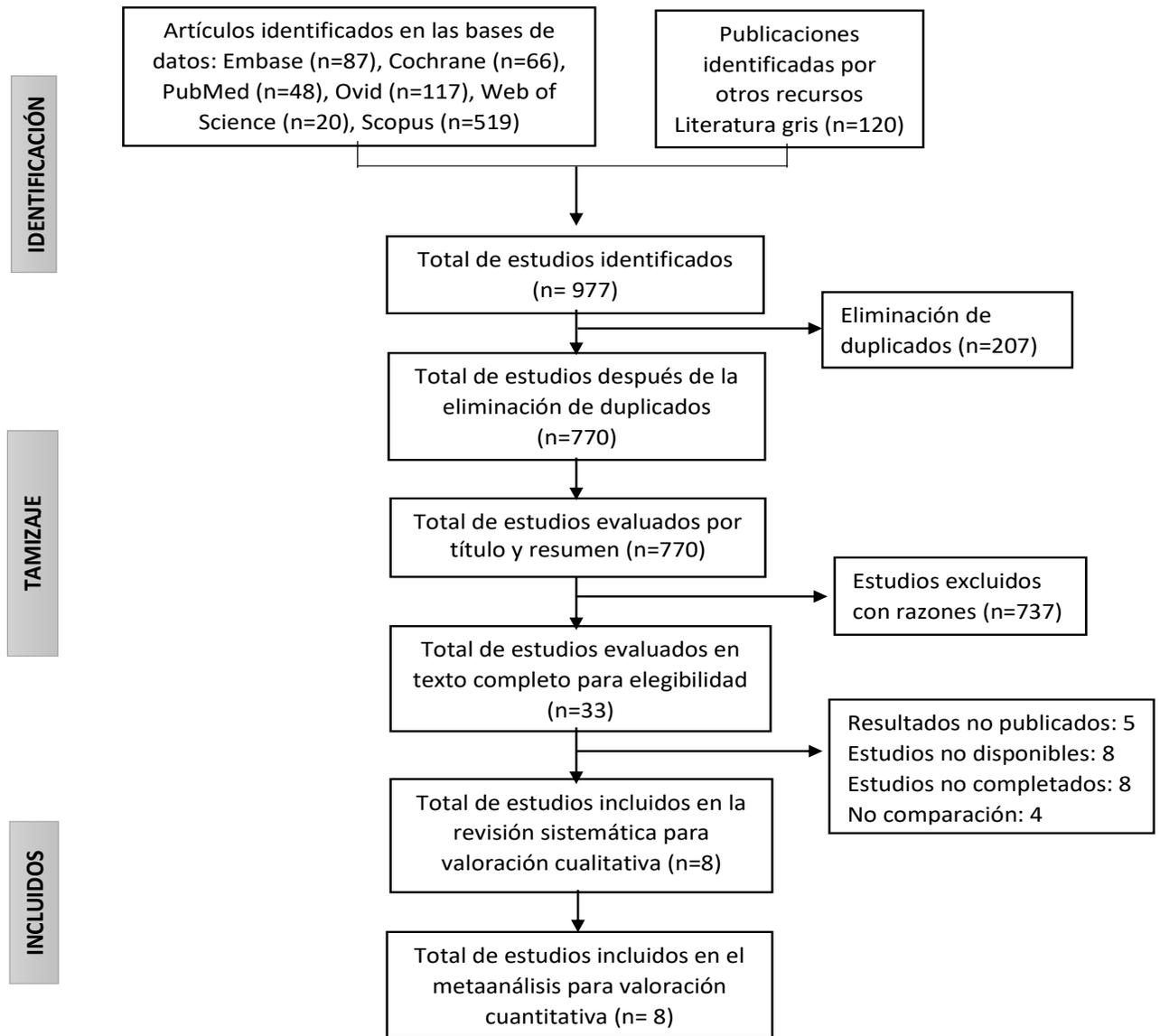
En correlación con los objetivos de este estudio, los ensayos incluidos reportaron la efectividad del UPA mediante mujeres que lograron los siguientes desenlaces: amenorrea, score de la severidad de los síntomas basado en el UFS-QOL

(Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life) y control del sangrado. Las definiciones individuales de amenorrea y criterios de sangrado usados en cada uno de los estudios incluidos se detallan en la tabla 2 respectivamente (Tabla N°3).

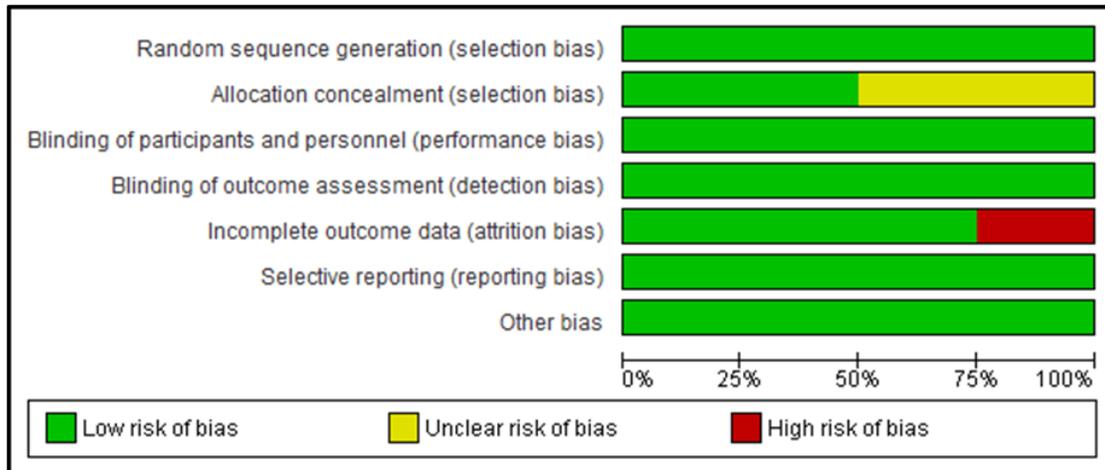
### **Evaluación de sesgo**

Se realizó la estimación de riesgo de sesgo a los estudios incluidos a través de la colaboración de Cochrane RoB 2, la cual es usada para evaluar de calidad de estudios que son ensayos clínicos. Cuatro estudios tuvieron bajo riesgo de sesgo en todos los dominios. Cuatro estudios se calificaron como de riesgo incierto en el dominio de ocultación de la asignación debido a detalles insuficientes en su descripción de los métodos de estudio y dos estudios tuvieron alto riesgo de sesgo en el dominio de data de resultados incompletos. El riesgo de sesgo se expresa en porcentaje en el gráfico de riesgo de sesgo (Figura N°2), y en resumen por ítems (Figura N°3).

**Figura N°01. Diagrama de flujo PRISMA de la selección de los ensayos clínicos que demuestran la eficacia del acetato de ulipristal en pacientes sintomáticas con miomatosis uterina.**



**Figura N°2. Gráfico de riesgo de sesgo: juicios de los revisores sobre cada elemento de riesgo de sesgo presentado como porcentajes en todos los estudios incluidos.**



**Figura N°3. Resumen del riesgo de sesgo: juicios de los revisores sobre cada ítem de riesgo de sesgo para cada estudio incluido.**

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Donnez 2012	+	+	+	+	+	+	+
Donnez 2012 b	+	+	+	+	+	+	+
Irahara 2019	+	+	+	+	+	+	+
Levens 2008	+	?	+	+	-	+	+
Liu 2018	+	?	+	+	+	+	+
Nieman 2011	+	?	+	+	-	+	+
Osuga 2021	+	+	+	+	+	+	+
Simon 2018	+	?	+	+	+	+	+

**Tabla N°01: Características de los estudios incluidos en el metaanálisis.**

<b>AUTOR</b>	<b>AÑO</b>	<b>PAÍS</b>	<b>REGISTRO DE ENSAYO CLÍNICO</b>	<b>DISEÑO DE ESTUDIO Y FASE</b>	<b>Nº TOTAL DE PACIENTES</b>	<b>EDAD</b>
Irahara	2019	Japón	JapicCTI-142718	Ensayo clínico Fase II	121	20-50 años
Liu	2018	EEUU, Canadá	NCT02147158	Ensayo clínico Fase III	432	18-50 años
Simon	2018	EEUU	NCT02147197	Ensayo clínico Fase III	157	18-50 años
Donnez	2012	República Checa, Hungría, India, Rumania, Rusia	NCT00755755	Ensayo clínico Fase III	242	18-50 años
Nieman	2011	EEUU	NCT00290251	Ensayo clínico Fase II	42	25-50 años
Levens	2008	EEUU	NCT00290251	Ensayo clínico Fase II	22	25-50 años
Donnez	2012 b	Austria, Bélgica, Francia, Alemania, Israel, Italia, España	NCT00740831	Ensayo clínico Fase III	307	18-50 años
Osuga	2021	Japón	JapicCTI-173736	Ensayo clínico Fase III	192	20-50 años

<b>ETNIA</b>	<b>MIOMAS UTERINOS</b>	<b>BRAZOS TERAPEÚTICOS</b>	<b>DURACIÓN DEL TRATAMIENTO</b>
Asiáticas	Al menos uno o más miomas sintomáticos de $\geq 3$ cm y $\leq 12$ cm de diámetro por diagnóstico de RMN	Una vez al día VO UPA 2.5mg vs UPA 5mg vs UPA 10mg vs placebo	12 semanas
Caucásicas, no caucásicas	$\geq 1$ miomas uterino discreto observable de cualquier tamaño y ubicación por ecografía transvaginal	Una vez al día VO UPA 5mg vs UPA 10mg vs placebo	12 semanas
Africanas, hispanas, caucásicas, asiáticas, nativas americanas o nativas de Alaska	$\geq 1$ miomas uterino de cualquier tamaño y ubicación observables por ultrasonografía transvaginal	Una vez al día VO UPA 5mg vs UPA 10mg vs placebo	12 semanas
Caucásicas	Al menos un mioma de $\geq 3$ cm de diámetro	Una vez al día VO UPA 5mg vs UPA 10mg vs placebo.	13 semanas
Caucásicas, no caucásicas, hispanas	Más de 2cm en diámetro por RMN	Una vez al día VO UPA 10mg vs 20mg vs placebo	3 ciclos menstruales o 90-102 días si hay amenorrea
Caucásicas, no caucásicas	$>2$ cm de diámetro por RMN	Una vez al día VO UPA 10mg vs UPA 20mg vs placebo	3 ciclos menstruales o 90-102 días si hay amenorrea
Caucásica, no caucásica	Al menos un mioma de $\geq 3$ cm de diámetro	UPA 5mg VO y LEU placebo vs UPA 10mg VO y LEU placebo vs UPA placebo VO y LEU 3.75mg SC	13 semanas (UPA) Cada 4 semanas (LEU)
Asiáticas	Al menos un mioma de $\geq 3$ cm de diámetro	UPA 10mg VO y LEU placebo vs LEU 1.88 or 3.75mg vs UPA placebo	12 semanas (UPA) 0, 4 y 8 semanas (LEU)

**Tabla N°02: Definición de amenorrea y criterios de sangrado usados en cada uno de los estudios incluidos en el metaanálisis.**

<b>AUTOR</b>	<b>DEFINICIÓN DE AMENORREA</b>	<b>CRITERIO DE SANGRADO</b>
<b>Irahara, 2019</b>	No sangrado por 35 días consecutivos a la semana 12	Menorragia con sangrado abundante por más de un 1 día dentro de los 8 días desde el inicio de la menstruación
<b>Liu, 2018</b>	No sangrado por 35 días consecutivos a la semana 12 (permitido el spotting)	Pérdida de sangre menstrual de 80 ml o más dentro de los 8 primeros días de la menstruación durante el período de selección
<b>Simon, 2018</b>	No sangrado por 35 días consecutivos a la semana 12 (permitido el spotting)	Pérdida de sangre menstrual de 80 ml o más dentro de los 8 primeros días de la menstruación
<b>Levens, 2008</b>	Los datos menstruales recopilados durante cada uno de los tres ciclos de tratamiento se calificaron como 0 si no hubo menstruación y 1 si hubo algún sangrado menstrual durante el ciclo. Para pacientes con amenorrea, los ciclos de tratamiento fueron asignados por intervalos de 30 días	
<b>Osuga, 2021</b>	Gráfico de evaluación de sangrado pictórico (PBAC): con una puntuación $\leq 2$ por 35 días	Una puntuación PBAC de $>100$ dentro de los primeros 8 días de menstruación
<b>Donnez, 2012</b>	Gráfico de evaluación de sangrado pictórico (PBAC): con una puntuación de 0	Una puntuación PBAC de $>100$ dentro de los primeros 8 días de menstruación
<b>Donnez, 2012 b</b>	Gráfico de evaluación de sangrado pictórico (PBAC): con una puntuación $\leq 2$	Una puntuación PBAC de $>100$ dentro de los primeros 8 días de menstruación
<b>Nieman, 2011</b>	“No sangrado” reportado en el diario día a día a la semana 12	“Menorragia”

## **EFFECTO DE LAS INTERVENCIONES**

### **UPA vs PLACEBO**

#### **Amenorrea**

Este desenlace fue reportado en 6 estudios (976 participantes), los resultados destacaron una diferencia estadísticamente significativa favoreciendo a UPA sobre placebo (RR 18.17; IC95% 8.56, 38.56;  $p < 0,00001$ ). No hubo heterogeneidad estadística en la evaluación de los estudios ( $I^2=0\%$ ) (Figura N°4).

#### **UFS-QOL score de severidad de los síntomas**

Este desenlace fue reportado en 3 estudios (207 participantes), los resultados destacaron una diferencia estadísticamente significativa favoreciendo a UPA sobre placebo (diferencia de medias -23.18; IC95% -29.78, -16.57;  $p < 0,00001$ ). No hubo heterogeneidad estadística en la evaluación de los estudios ( $I^2=0\%$ ) (Figura N°5).

#### **Control del sangrado**

Este desenlace fue reportado en 3 estudios (683 participantes), los resultados destacaron una diferencia estadísticamente significativa favoreciendo a UPA sobre placebo (RR 21.63; IC95% 9.83, 47.59;  $p < 0,00001$ ). No hubo heterogeneidad estadística en la evaluación de los estudios ( $I^2=0\%$ ) (Figura N°6).

### **UPA vs LEU**

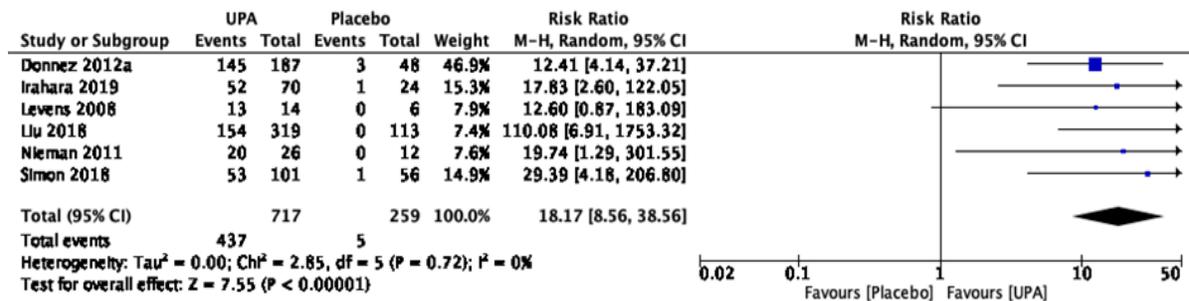
#### **Amenorrea**

Este desenlace fue reportado en 2 estudios (441 participantes), los resultados destacaron que no hubo una diferencia estadísticamente significativa entre UPA y LEU (RR 1.06; IC95% 0.99, 1.13;  $p=0.12$ ). No hubo heterogeneidad estadística en la evaluación de los estudios ( $I^2=0\%$ ) (Figura N°7).

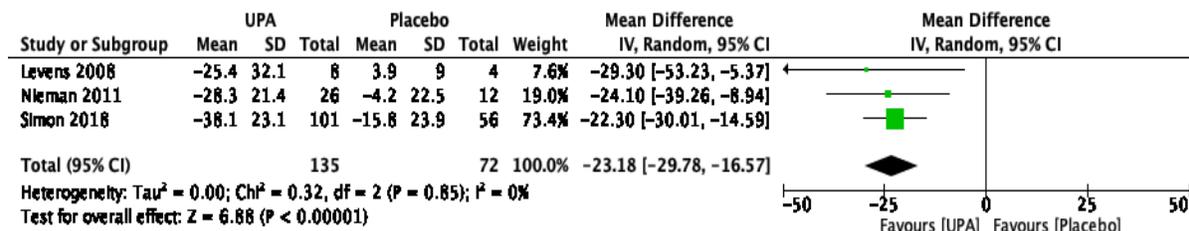
#### **UFS-QOL score de severidad de los síntomas**

Este desenlace fue reportado en 2 estudios (441 participantes), los resultados destacaron que hubo una diferencia estadística favoreciendo a UPA sobre LEU (diferencia de medias -4.29; IC95% -8.47, -0.12;  $p=0.04$ ). Además, no hubo heterogeneidad estadística en la evaluación de los estudios ( $I^2=0\%$ ) (Figura N°8).

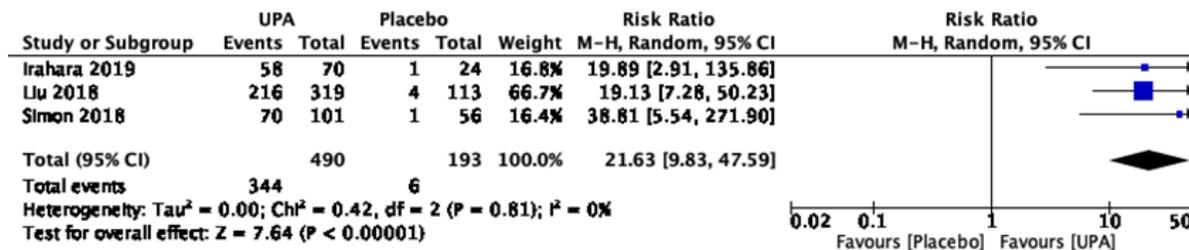
**Figura N°4. Forest plot de comparación: UPA vs Placebo, desenlace: Amenorrea**



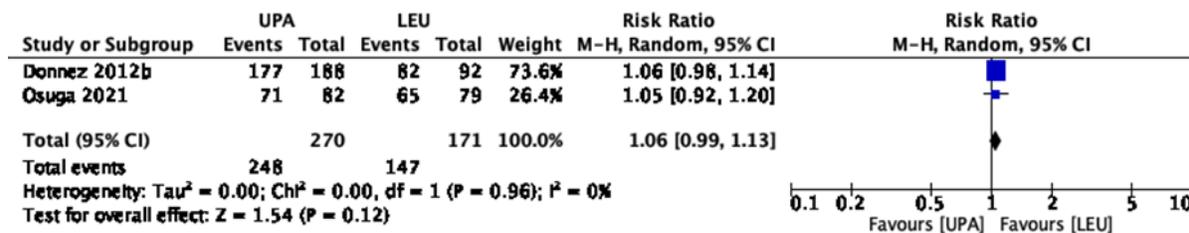
**Figura N°5. Forest plot de comparación: UPA vs Placebo, desenlace: UFS-QOL score de severidad de los síntomas**



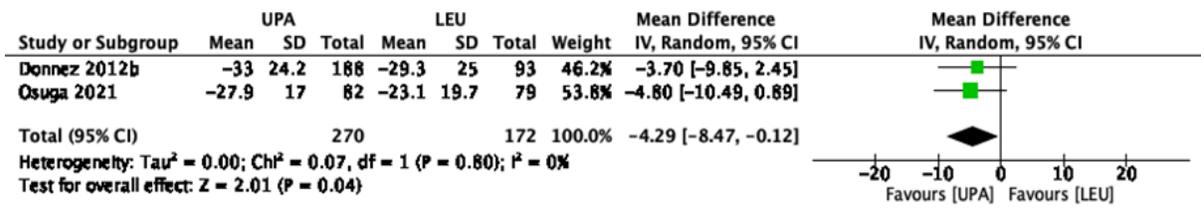
**Figura N°6. Forest plot de comparación: UPA vs Placebo, desenlace: control de sangrado**



**Figura N°7. Forest plot de comparación UPA vs LEU, desenlace: Amenorrea**



**Figura N°8. Forest plot de comparación UPA vs LEU, desenlace: UFS-QOL score de severidad de los síntomas**



#### IV. DISCUSIÓN

Este presente estudio de tipo revisión sistemática y metaanálisis sintetiza la evidencia de ocho ensayos clínicos controlados aleatorizados (1515 participantes) que evalúan la efectividad del UPA en pacientes sintomáticas con miomatosis uterina. Los resultados de los ensayos clínicos publicados han demostrado mejora en los desenlaces ya expuestos cuando se compara UPA versus placebo y UPA versus LEU.

Esta investigación, a través del metaanálisis de estos estudios, demuestra en seis ensayos que UPA es más eficaz en comparación al placebo para inducir amenorrea en mujeres sintomáticas con miomatosis uterina (RR 18.17; IC95% 8.56, 38.56), mejora la severidad de los síntomas (diferencia de medias -23.18; IC95% -29.78, -16.57) y disminuye la pérdida de sangre en las menstruaciones (RR 21.63; IC95% 9.83, 47.59) (22) (24) (25) (26) (27) (28). En los otros dos ensayos, se demuestra que no existe una diferencia significativa entre UPA y LEU para inducir amenorrea en las pacientes (RR 1.06; IC95% 0.99, 1.13), pero que sí demuestra que UPA es superior en mejorar la severidad de los síntomas en comparación con LEU (diferencia de medias -4.29; IC95% -8.47, -0.12) (23) (29). Esto podría deberse a que tanto UPA como LEU tienen diferente mecanismo de acción, actuando UPA directamente sobre el endometrio e inhibe la ovulación.

Los hallazgos de esta investigación son consistentes y amplían los resultados presentados en una revisión anterior de seis estudios desarrollada en diciembre del 2018 (30), cinco de estos fueron analizados estadísticamente mediante el metaanálisis y el estudio restante fue analizado descriptivamente. El análisis estadístico comparó UPA versus placebo y el estudio descriptivo comparó UPA versus LEU. Los resultados de esa revisión demostraron que UPA se asoció con una mejoría en la calidad de vida y con una mejoría en el control del sangrado para ambas comparaciones. Esta nueva revisión incluye dos ensayos adicionales publicados recientemente (26) (29).

Además de todo lo expuesto, los profesionales de la salud deben tener en cuenta que, en el año del 2018, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) expresó una

recomendación sobre el riesgo de lesiones hepáticas raras pero graves asociadas con el uso de UPA. Por lo que parece ser una lesión hepática inducida por fármacos, con cinco casos entre 765 000 pacientes que han sido tratados con UPA hasta esa fecha (31). Por lo tanto, EMA recomendó algunas medidas para mujeres con problemas hepáticos conocidos: que se realicen pruebas hepáticas antes, durante y después de suspender el tratamiento, y que se les brinde una tarjeta para informar a los pacientes sobre la necesidad de un control hepático y comunicarse con su médico si desarrollan síntomas de lesión hepática. Luego el 12 de noviembre del 2020, EMA recomendó el uso de UPA solo en pacientes con miomas uterinos en situaciones en las cuales no puedan ser sometidas a cirugía o para quienes los procedimientos quirúrgicos no sean apropiados o no hayan funcionado debido al riesgo de daño hepático (32).

Existen numerosos ensayos clínicos que se encuentran en curso y están examinando diferentes regímenes de dosis de UPA, lo cual con sus resultados pueden cambiar el tamaño estimado de los efectos, la confianza en los efectos y darnos más información sobre los efectos deseables e indeseables de este fármaco.

En conclusión, la evidencia sugiere que un tratamiento de tres meses con UPA por vía oral en comparación con placebo, induce a las pacientes a amenorrea, mejora la severidad de los síntomas relacionados con el mioma y controla la pérdida de sangre abundante en las menstruaciones. Además, de también la evidencia demostrar que UPA es superior en comparación con LEU en mejorar la severidad de los síntomas en las pacientes. Y agregando también las recientes recomendaciones de EMA, se concluye además las situaciones específicas ya mencionadas en los párrafos anteriores de los casos en los cuales se debe usar UPA (32).

Una limitación de esta revisión es la aplicabilidad de estos resultados en la población peruana, ya que los estudios incluidos se llevaron a cabo en Estados Unidos, Japón y países de Europa, esto implicaría que las características de las pacientes no son las mismas que nuestra población, siendo ideal que se realicen estudios en el Perú y otros países de Sudamérica para así darnos información más específica. Además,

otra limitación es que esta revisión solo se basó en la eficacia del UPA, siendo necesario hacer revisiones sistemáticas a futuro sobre la seguridad y los efectos adversos de este fármaco ya que con esos resultados se puede aportar más con la evidencia científica.

Por tal razón, los hallazgos reportados en esta revisión deben ser interpretados con mesura dentro de las limitaciones mencionadas para así poder hacer una mejor toma de decisiones clínicas en el futuro sobre esta patología.

## V. CONCLUSIONES

1. UPA demostró ser eficaz usando cualquier régimen de dosis en el tratamiento de miomatosis uterina en pacientes sintomáticas debido a que indujo amenorrea, controló el sangrado uterino y mejoró la severidad de los síntomas de las pacientes.
2. UPA demostró ser más eficaz que el placebo en inducir amenorrea, controlar el sangrado y mejorar la severidad de los síntomas de las pacientes sintomáticas con miomatosis uterina.
3. UPA demostró ser más eficaz que LEU en controlar la severidad de los síntomas de las pacientes con miomatosis uterina.
4. No hubo diferencia significativa entre UPA y LEU para inducir amenorrea en las pacientes sintomáticas con miomatosis uterina.
5. El uso de UPA se restringe solamente a las pacientes que no puedan ser sometidas a cirugía y para quienes los procedimientos quirúrgicos no sean apropiados o no hayan funcionado debido al riesgo de daño hepático.

## **VI. RECOMENDACIONES**

1. Debido a las recomendaciones recientes de la EMA para el manejo de los miomas uterinos, se recomienda hacer futuras revisiones sistemáticas y metaanálisis que se basen en los efectos adversos y seguridad del fármaco ya que esta revisión se basó sólo en la eficacia del UPA.
2. Que los futuros ensayos clínicos se centren en comprender el mecanismo del UPA que causa lesión hepática para así contribuir con la literatura ya existente y así llenar esta brecha de falta de información para seguir contribuyendo con la calidad de vida de las pacientes y darles mejores opciones terapéuticas en el futuro.
3. Que los nuevos ensayos clínicos a realizarse incluyan las mediciones de ALT, AST y GGT y bilirrubina como parte del seguimiento del procedimiento, ya que estas pruebas son indicadores de un potencial daño hepático.

## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Guías clínicas y de procedimientos en ginecología inmp vigentes 2010 [Internet]. Issuu. [citado 10 de junio de 2020]. Disponible en: [https://issuu.com/unidaddesegurosinp/docs/guias\\_cl\\_\\_nicas\\_y\\_de\\_procedimientos](https://issuu.com/unidaddesegurosinp/docs/guias_cl__nicas_y_de_procedimientos)
2. Malik M, Britten J, Cox J, Patel A, Catherino WH. Gonadotropin-releasing hormone analogues inhibit leiomyoma extracellular matrix despite presence of gonadal hormones. *Fertil Steril*. enero de 2016;105(1):214-24.
3. Khan A, Shehmar M, Gupta J. Uterine fibroids: current perspectives. *Int J Womens Health*. enero de 2014;95.
4. Peñarrubia J. Mioma uterino. Manifestaciones clínicas y posibilidades actuales de tratamiento conservador. :6.
5. Reis FM, Bloise E, Ortiga-Carvalho TM. Hormones and pathogenesis of uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. julio de 2016;34:13-24.
6. Ciebiera M, Włodarczyk M, Wrzosek M, Słabuszewska-Józwiak A, Nowicka G, Jakiel G. Ulipristal acetate decreases transforming growth factor  $\beta$ 3 serum and tumor tissue concentrations in patients with uterine fibroids. *Fertil Steril*. marzo de 2018;109(3):501-507.e2.
7. Manta L, Suciú N, Toader O, Purcărea R, Constantin A, Popa F. The etiopathogenesis of uterine fibromatosis. *J Med Life*. 2016;9(1):39-45.
8. Pavone D, Clemenza S, Sorbi F, Fambrini M, Petraglia F. Epidemiology and Risk Factors of Uterine Fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. enero de 2018;46:3-11.
9. Chabbert-Buffet N, Esber N, Bouchard P. Fibroid growth and medical options for treatment. *Fertil Steril*. septiembre de 2014;102(3):630-9.

10. Uterine Fibroids: Diagnosis and Treatment - American Family Physician [Internet]. [citado 16 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.aafp.org/afp/2017/0115/p100.html>
11. Van Voorhis B. A 41-Year-Old Woman With Menorrhagia, Anemia, and Fibroids: Review of Treatment of Uterine Fibroids. *JAMA*. 7 de enero de 2009;301(1):82.
12. Spies JB, Coyne K, Guaou NG, Boyle D, Skyrnarz-Murphy K, Gonzalves SM. The UFS-QOL, a New Disease-Specific Symptom and Health-Related Quality of Life Questionnaire for Leiomyomata. 2002;99(2):11.
13. Sun K, Xie Y, Zhao N, Li Z. A case-control study of the relationship between visceral fat and development of uterine fibroids. *Exp Ther Med* [Internet]. 10 de mayo de 2019 [citado 30 de mayo de 2020]; Disponible en: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/etm.2019.7575>
14. Singh SS, Belland L. Contemporary management of uterine fibroids: focus on emerging medical treatments. *Curr Med Res Opin*. 2 de enero de 2015;31(1):1-12.
15. Donnez J, Donnez O, Dolmans MM. With the advent of selective progesterone receptor modulators, what is the place of myoma surgery in current practice? *Fertil Steril*. septiembre de 2014;102(3):640-8.
16. Donnez J, Jadoul P. What are the implications of myomas on fertility? *Hum Reprod*. junio de 2002;17(6):1424-30.
17. Sabry M, Al-Hendy A. Medical Treatment of Uterine Leiomyoma. *Reprod Sci*. abril de 2012;19(4):339-53.
18. Safrai M, Chill HH, Reuveni Salzman A, Shushan A. Selective Progesterone Receptor Modulators for the Treatment of Uterine Leiomyomas: *Obstet Gynecol*. agosto de 2017;130(2):315-8.

19. Yun BS, Seong SJ, Cha DH, Kim JY, Kim ML, Shim JY, et al. Changes in proliferating and apoptotic markers of leiomyoma following treatment with a selective progesterone receptor modulator or gonadotropin-releasing hormone agonist. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* agosto de 2015;191:62-7.
20. Farquhar C, Arroll B, Ekeroma A, Fentiman G, Lethaby A, Rademaker L, et al. An evidence-based guideline for the management of uterine fibroids. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* mayo de 2001;41(2):125-40.
21. Ito T, Mattingly PJ, Jan AG, Biscette SM, Kim JHJ. Alternatives to excisional therapy: a clinical review of our current options to conservatively manage symptomatic leiomyomas. *Curr Opin Obstet Gynecol.* agosto de 2018;30(4):279-86.
22. Donnez J, Bouchard P, Zakharenko NF, Ugocsai G, Bestel E, Loumaye E. Ulipristal Acetate versus Placebo for Fibroid Treatment before Surgery. *N Engl J Med.* 2012;12.
23. Jacques D, Janusz T, Francisco V, Philippe B, Boguslav L, Francesco B, et al. Ulipristal Acetate versus Leuprolide Acetate for Uterine Fibroids. *N Engl J Med.* 2012;12.
24. Levens ED, Potlog-Nahari C, Armstrong AY, Wesley R, Premkumar A, Blithe DL, et al. CDB-2914 for Uterine Leiomyomata Treatment: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol.* mayo de 2008;111(5):1129-36.
25. 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.* noviembre de 2018;132(5):1241-51.
26. 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. *Reprod Med Biol.* enero de 2020;19(1):65-74.

27. Simon JA, Catherino W, Segars JH, Blakesley RE, Chan A, Sniukiene V, et al. Ulipristal Acetate for Treatment of Symptomatic Uterine Leiomyomas: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol.* marzo de 2018;131(3):431-9.
28. Nieman LK, Blocker W, Nansel T, Mahoney S, Reynolds J, Blithe D, et al. Efficacy and tolerability of CDB-2914 treatment for symptomatic uterine fibroids: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IIb study. *Fertil Steril.* febrero de 2011;95(2):767-772.e2.
29. Osuga Y, Nakano Y, Yamauchi Y, Takanashi M. Ulipristal acetate compared with leuprorelin acetate for Japanese women with symptomatic uterine fibroids: a phase III randomized controlled trial. *Fertil Steril.* julio de 2021;116(1):189-97.
30. Ghonim M, Magdy R, Sabbour M, Ghonim M, Nabhan A. A systematic review and meta-analysis of ulipristal acetate for symptomatic uterine fibroids. *Int J Gynecol Obstet.* agosto de 2019;146(2):141-8.
31. PRAC recommends new measures to minimise risk of rare but serious liver injury with Esmya for fibroids. :2.
32. [ulipristal-acetate-5mg-medicinal-products-article-31-referral-ulipristal-acetate-uterine-fibroids\\_en.pdf](#).

## VIII. ANEXOS

### **ANEXO A: Estrategias de búsqueda en las bases de datos de la literatura médica.**

<b>BASE</b>	<b>ESTRATEGIA</b>
<b>PubMed a través de NCBI</b>	("Leiomyoma"[Mesh] OR "Leiomyomas" OR "Fibroid Tumor" OR "Fibromyoma" OR "Uterine Fibroma" OR "Uterine Fibroid") AND ("ulipristal" [Supplementary Concept] OR "Esmya" OR "CDB 2914" OR "VA2914" OR "HRP 2000" OR "RTI-3021-022")
<b>MEDLINE a través de Ovid</b>	(exp Leiomyoma/ OR Leiomyomas OR "Fibroid Tumor" OR Fibromyoma OR "Uterine Fibroma" OR "Uterine Fibroid" ) AND (ulipristal.nm. OR Esmya OR "CDB 2914" OR VA2914 OR "HRP 2000" OR RTI-3021-022 )
<b>Scopus</b>	1 TITLE-ABS-KEY ("Leiomyoma"[Mesh] OR "Leiomyomas" OR "Fibroid Tumor" OR "Fibromyoma" OR "Uterine Fibroma" OR "Uterine Fibroid") 2 TITLE-ABS-KEY ("ulipristal" [Supplementary Concept] OR "Esmya" OR "CDB 2914" OR "VA2914" OR "HRP 2000" OR "RTI-3021-022") 3 #1 AND #2
<b>Web of Science</b>	(ALL=("Leiomyoma"[Mesh] OR "Leiomyomas" OR "Fibroid Tumor" OR "Fibromyoma" OR "Uterine Fibroma" OR "Uterine Fibroid")) AND ALL=("ulipristal" [Supplementary Concept] OR "Esmya" OR "CDB 2914" OR "VA2914" OR "HRP 2000" OR "RTI-3021-022")
<b>Cochrane Library</b>	#1 [mh Leiomyoma] OR Leiomyomas OR "Fibroid Tumor" OR Fibromyoma OR "Uterine Fibroma" OR "Uterine Fibroid" #2 ulipristal:kw OR Esmya OR "CDB 2914" OR VA2914 OR "HRP 2000" OR RTI-3021-022 #3 #1 AND #2

<b>Embase</b>	(Leiomyoma/exp OR Leiomyomas OR 'Fibroid Tumor' OR Fibromyoma OR 'Uterine Fibroma' OR 'Uterine Fibroid' ) AND (ulipristal:tn OR Esmya OR 'CDB 2914' OR VA2914 OR 'HRP 2000' OR RTI-3021-022 )
<b>Clinical Trials (Literatura gris)</b>	Field = Conditions Leiomyoma OR Leiomyomas OR Fibroid Tumor OR Fibromyoma OR Uterine Fibroma OR Uterine Fibroid AND Field = Interventions Ulipristal
<b>Google Scholar (Literatura gris)</b>	Leiomyoma, Leiomyomas, Fibroid Tumor, Fibromyoma, Uterine Fibroma, Uterine Fibroid, ulipristal

## ANEXO B: Extracción de datos

### Desenlace: Amenorrea

	UPA		Placebo	
	Eventos	Total	Eventos	Total
<b>Irahara, 2019</b>	52	70	1	24
<b>Liu, 2018</b>	154	319	0	113
<b>Simon, 2018</b>	53	101	1	56
<b>Nieman, 2011</b>	20	26	0	12
<b>Donnez, 2012a</b>	145	187	3	48
<b>Levens, 2008</b>	13	14	0	6

**Desenlace: UFS-QOL severidad de los síntomas**

	UPA			Placebo		
	Media	Desviación estándar	Total	Media	Desviación estándar	Total
<b>Simon, 2018</b>	-38.099	23.1204	101	-15.8	23.9466	56
<b>Nieman, 2011</b>	-28.3	21.4159	26	-4.2	22.5167	12
<b>Levens, 2008</b>	-25.4	32.1	8	3.9	9	4

**Desenlace: Control del sangrado**

	UPA		Placebo	
	Eventos	Total	Eventos	Total
<b>Simon, 2018</b>	70	101	1	56
<b>Liu, 2018</b>	216	319	4	113
<b>Irahara, 2019</b>	58	70	1	24

**Desenlace: Amenorrea**

	UPA		LEU	
	Eventos	Total	Eventos	Total
<b>Donnez, 2012b</b>	177	188	82	92
<b>Osuga, 2021</b>	71	82	65	79

**Desenlace: UFS-QOL severidad de los síntomas**

	UPA			LEU		
	Media	Desviación estándar	Total	Media	Desviación estándar	Total
<b>Donnez, 2012b</b>	-33.0011	24.2421	188	-29.3	25	93
<b>Osuga, 2021</b>	-27.9	17	82	-24	19.7	79