

## Miomatosis uterina

María Eréndira Ortiz Ruiz,\* Ángel Matute Labrador,\* Nayeli Martínez-Consuegra\*\*

### RESUMEN

Los miomas uterinos son los tumores pélvicos benignos más frecuentes en las mujeres. Existe evidencia de que tienen una base genética y de que su crecimiento está relacionado con predisposición genética, influencia hormonal y varios factores de crecimiento como el factor transformador del crecimiento, factor de crecimiento básico de fibroblastos, factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento derivado de las plaquetas, factor de crecimiento de endotelio vascular, factor de crecimiento parecido a la insulina y prolactina. Se ha visto una sobreexpresión de éstos en los miomas, aumentando así la proliferación del músculo liso. Actualmente se cuenta con gran cantidad de opciones para su tratamiento, que incluyen tanto manejo farmacológico, quirúrgico, así como intervención radiológica. El objetivo de este artículo es realizar una revisión de la bibliografía disponible acerca de la miomatosis uterina.

**Palabras clave:** Miomas uterinos, leiomiomas, fibromas, miomatosis, infertilidad, embarazo.

### DEFINICIÓN E INCIDENCIA

La miomatosis uterina es la causa más común de tumores pélvicos sólidos en mujeres, y ocurre en 20 a 40% de mujeres en edad reproductiva.<sup>1</sup> Pueden ser clínicamente evidentes en el 20 a 25% de los casos; el pico mayor de presentación tiene lugar en la cuarta a quinta décadas, presentándose hasta en 80% de los especímenes de patología de los úteros resecados de manera quirúrgica, independientemente del diagnóstico preoperatorio.<sup>2</sup>

Se le conoce también como leiomiomatosis uterina, fibromomas, leiofibromomas y fibroleio-

### ABSTRACT

*Uterine myomas are the most common benign pelvic tumors in women. There is evidence that they have a genetic basis and that its growth is linked to genetic predisposition, hormonal influences, and several growth factors. We currently have a lot of options that include pharmacological management, surgical and radiological intervention. The aim of this article is to review the available literature on the uterine myomatosis.*

**Key words:** *Uterine myomas, leiomyomas, fibroids, myomatosis, infertility, myomas, pregnancy.*

miomas.<sup>3</sup> Están compuestos por grandes cantidades de matriz extracelular (colágeno, fibronectina y proteoglicanos). El colágeno tipo I y II están presentes en cantidades abundantes, pero las fibras de colágeno se forman de manera irregular y desordenada, parecido a la formación queloide.<sup>4</sup>

### ETIOLOGÍA

La etiología de los miomas aún se desconoce. Éstos usualmente son de origen monoclonal y su crecimiento está relacionado con expansión clonal de una sola célula. Se sabe que aproximadamente 60% de los miomas son cromosómicamente normales, con cariotipo 46XX.<sup>5</sup> El 40% restante presentan anomalías cromosómicas; de estas alteraciones, las más comunes incluyen translocaciones entre los cromosomas 12 y 14, delecciones del cromosoma 7q, 3q y 1q, así como rearreglos del cromosoma 6q, 10q y 13q.<sup>6</sup> Se han identificado algunos genes implicados por los rearreglos cromosó-

\* Servicio de Ginecología y Obstetricia. Centro Médico ABC.

\*\* Área de Patología Quirúrgica. Centro Médico ABC.

Recibido para publicación: 15/06/09. Aceptado: 03/08/09.

Correspondencia: Dra. María Eréndira Ortiz Ruiz

Centro Médico ABC Campus Santa Fe. Servicio de Ginecología y Obstetricia.  
Av. Carlos Graef Fernández 154. Col. Tlaxala Santa Fe, 05300 México, D.F.  
Tel: 5515-0376 o 5271-5572. E-mail: dktrmeor@hotmail.com

micos. El primer gen encontrado fue el HMA2 dis-regulado por la traslocación 12:14. Existe otro gen identificado, el HMGA1, en el desarrollo de los miomas, que está relacionado con los rearreglos del cromosoma 6.

Los miomas están claramente asociados con la exposición de estrógenos y progesterona circulante. De hecho se observan raramente durante la pubertad, y son más prevalentes durante los años reproductivos, con regresión después de la menopausia. Existe mayor concentración de receptores estrogénicos en los miomas uterinos que en el miometrio adyacente; de esta manera, se unen un 20% más al estradiol por miligramo de proteína.<sup>3</sup> El mayor número de divisiones mitóticas se realiza durante la fase secretora en el pico de la producción de progesterona, y figuras mitóticas son mayores en mujeres tratadas con acetato de medroxiprogesterona que en las no tratadas.<sup>7</sup>

## FACTORES DE RIESGO

**Edad y paridad.** El riesgo de miomatosis uterina incrementa con la menarca temprana. En las mujeres postmenopáusicas el riesgo disminuye 70 a 90%. En las primíparas el riesgo disminuye hasta 20 a 50%, y entre más hijos hayan tenido es mucho menor.<sup>8</sup>

**Etnicidad.** Son más comunes en mujeres de raza negra en las que se encuentra entre tres y nueve veces más frecuentemente que en las de raza blanca; adicionalmente, en ellas tienen un ritmo de crecimiento más acelerado.<sup>9</sup>

**Uso de anticonceptivos orales:** Parecen no tener una relación definitiva, pero en algunos estudios hay una relación inversa entre los anticonceptivos orales y el riesgo de desarrollar miomatosis uterina.<sup>10,11</sup>

**Terapia de reemplazo hormonal.** Para la mayoría de las mujeres con miomatosis uterina, la terapia hormonal no estimula el crecimiento uterino. Si el útero crece, se relaciona más bien con la dosis de progesterona. Las mujeres con miomas pre-existentes no presentan regresión de los miomas como se esperaría en la menopausia, y ocasionalmente estos miomas pueden crecer.<sup>8</sup>

**Factores hormonal endógenos.** La menarca temprana (< 10 años) se ha visto que incrementa en 1.24 el riesgo relativo de desarrollar miomas.

Generalmente, los miomas son poco numerosos y de menor tamaño en los especímenes de histerectomías de las mujeres postmenopáusicas cuando los niveles estrogénicos son bajos.

**Peso.** La obesidad incrementa la conversión de los andrógenos adrenales a estrona y disminuye la globulina fijadora de hormonas sexuales, por lo que en mujeres con índice de masa corporal (IMC) mayor a 30 este riesgo es mayor.<sup>12</sup>

**Dieta.** Existe poca evidencia de la asociación con la dieta, pero se ha reportado en la literatura que las carnes rojas y el jamón incrementan la incidencia, mientras que los vegetales verdes la disminuyen.<sup>13</sup>

**Ejercicio.** Las atletas tienen 40% menos de riesgo comparado con las mujeres sedentarias. No está claro el porqué de esta diferencia, si es por los efectos del ejercicio o las bajas tasas de conversión de andrógenos a estrógenos debido al IMC.<sup>14</sup>

**Historia familiar.** Los familiares de primer grado de pacientes con miomatosis tienen 2.5 veces más riesgo de presentar miomatosis uterina que aquellos que no tienen historia familiar.<sup>15</sup>

**Embarazo.** Se ha sugerido que los altos niveles de esteroides sexuales asociados al embarazo comúnmente causan crecimiento de los miomas uterinos, así como su sintomatología. De hecho los miomas comparten ciertas características del miometrio normal durante el embarazo, como el incremento en la producción de matriz extracelular y la expresión aumentada de los receptores para péptidos y hormonas esteroideas. Éstos se presentan en 1.4 a 8.6% de los embarazos.<sup>16</sup>

**Lesión del tejido.** Es posible que la formación del mioma sea una respuesta a la lesión, parecido a una placa aterosclerótica que se forma en respuesta a la hipoxia del músculo arterial. La hipoxia de las células miometriales durante la menstruación puede promover la transformación de los miocitos normales y la subsecuente formación de los miomas.<sup>17</sup>

**Tabaquismo.** El tabaquismo disminuye el riesgo de desarrollar miomas uterinos debido a la disminución de la conversión de andrógenos a estrona, secundaria a la inhibición de la aromatasa por la nicotina, así como el incremento de 2-hidroxilación del estradiol, o la estimulación de los altos niveles de la globulina fijadoras de hormonas sexuales.<sup>15</sup>

## CARACTERÍSTICAS MACROSCÓPICAS

Pueden crecer en cualquier posición dentro del miometrio, siendo la presentación más común el mioma confinado a la pared miometrial, a los cuales se denomina miomas intramurales. En esta localización, cuando se presentan de forma múltiple, puede haber distorsión considerable de la arquitectura y tamaño del útero. Los que crecen en estrecha proximidad a la mucosa endometrial o a la serosa se denominan submucosos o subserosos, respectivamente, y desde esas posiciones pueden protruir, ya sea hacia la cavidad uterina o hacia la cavidad peritoneal. Los miomas submucosos pueden occasionar atrofia y erosión de la mucosa endometrial, dando lugar a sangrado uterino anormal.

El mioma pedunculado se origina por la acción muscular del útero, intentando expulsar al tumor da lugar a un mioma pedunculado o a un pólipos fibroideo. Este último puede sufrir además los efectos de tracción de las contracciones ístmicas y emerger por el orificio cervical, a menudo con infarto de la porción apical.<sup>18</sup>

En muy raras ocasiones, un mioma submucoso pedunculado puede establecer flujo sanguíneo desde alguna estructura adherida continua (omento, peritoneo, intestino), dejando de depender a la larga del aporte sanguíneo del útero. A veces la separación del útero ocurre primero por torsión del pedúnculo, y neovascularización secundaria. En cualquiera de los dos casos, este mioma se denomina «parásítico» y no debe confundirse con una metástasis de tumor maligno de músculo liso.<sup>18,19</sup>

Se puede encontrar también proliferación neoplásica benigna de músculo liso dentro de una vena fuera de los confines de un mioma uterino, o incluso en ausencia de éste, denominándose entonces mioma intravenoso, aunque este proceso no es exclusivo del cuerpo uterino y a menudo involucra la vena cava y/o estructuras peritoneales; cuando se encuentra confinado al cuerpo uterino, el diagnóstico radiológico es difícil, pues simula un mioma convencional.<sup>19</sup> Se presenta con más frecuencia en mujeres mayores de 50 años y, en general, es una condición con curso biológico benigno y las únicas muertes están relacionados con involucro intracardiaco.<sup>18</sup>

Otro patrón de crecimiento que se presenta en forma inusual es el mioma metastatizante benigno, el cual representa un raro fenómeno donde se encuentran células musculares benignas en sitios distantes, predominantemente en el pulmón, en pacientes con miomas de tipo usual en el útero. Una alta proporción de estas pacientes tienen historia previa de curetaje, miomectomía o hysterectomía, lo que hace suponer que el procedimiento quirúrgico predispone la diseminación. Un último patrón de crecimiento es el llamado miomatosis peritoneal diseminada, caracterizada por múltiples depósitos nodulares pequeños de músculo liso benigno en la superficie serosa de órganos peritoneales, incluyendo el útero, las salpinges y los ovarios. Esta condición es más frecuente en mujeres en edad reproductiva, lo cual es sugestivo de una fuerte asociación con estímulos estrogénicos. La distribución de las lesiones sugiere un origen multicéntrico *in situ*, más que una diseminación vascular o linfática. La mayoría de los casos tienen un curso biológico benigno; sin embargo, existen casos informados de progresión a malignidad reportados en la miomatosis peritoneal diseminada.

Macroscópicamente son masas sólidas bien delimitadas de color que varía desde ligeramente más pálida que el miometrio circundante hasta blanco grisáceo, que al corte presenta un aspecto arremolinado, conformado por fibras de patrón en espiral y son de consistencia de firme a ahulada.

El aspecto macroscópico puede variar, si éste presenta cambios degenerativos que son un fenómeno frecuente en los miomas, especialmente entre mayor tamaño tenga éste. El cambio degenerativo más común es la degeneración hialina que puede involucrar áreas o la totalidad del tumor. En este tipo de degeneración el mioma asume un aspecto pálido eosinófilico homogéneo, con borramiento del patrón arremolinado en las áreas de hialinización. Secundariamente, las áreas de hialinización pueden sufrir liquidificación, resultando en degeneración quística o una forma intermedia de degeneración mixoide, donde el mioma adquiere aspecto gelatinoso sin formar aún quistes verdaderos. Una forma particular de degeneración es la conocida como degeneración roja que ocurre con frecuencia, aunque no de manera exclusiva, asociada al embarazo.<sup>18,20</sup> En este tipo de degeneración, el aspecto macroscópico del mioma ad-

quiere una forma homogénea, rojo-rosada con pérdida del patrón estoriforme. Un mioma con degeneración roja, a largo plazo puede desarrollar calcificación periférica, aunque la calcificación puede extenderse, para incluso involucrar la totalidad del mioma, esto más frecuentemente en mujeres de edad avanzada. Por último y de forma poco frecuente, un mioma puede sufrir necrosis, apreciándose a la exploración macroscópica como una masa gris pálida, reblanecida; los miomas más susceptibles de sufrir este cambio son los miomas submucosos que protruyen hacia la cavidad uterina.<sup>18</sup>

### CARACTERÍSTICAS MICROSCÓPICAS

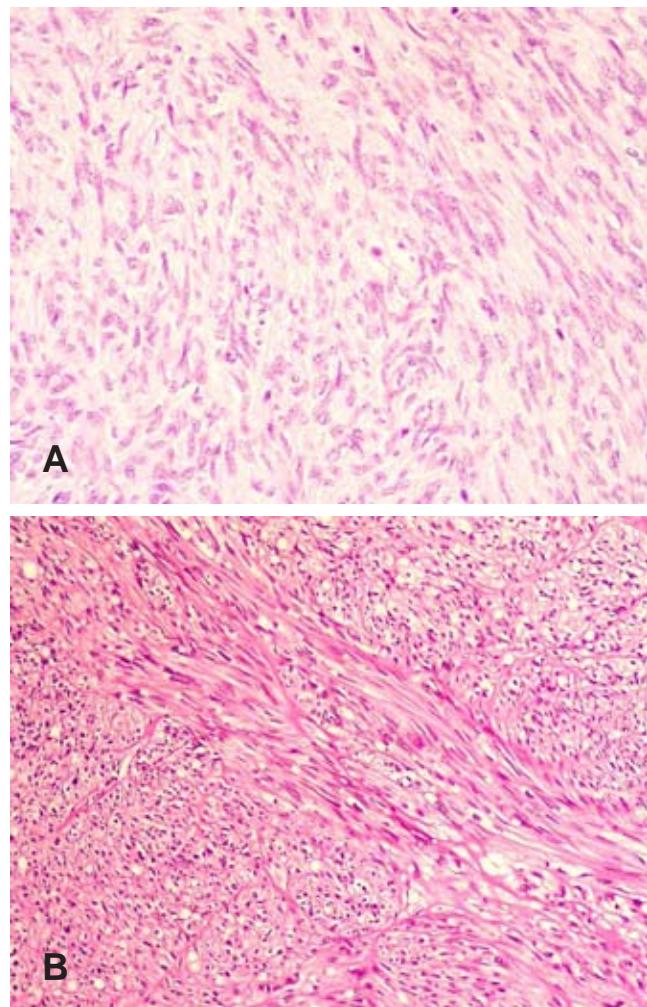
Microscópicamente, los miomas se componen de fascículos entrelazados de células musculares lisas. Las células musculares son沿gadas, con citoplasma eosinófilo y núcleos uniformes en forma de puro y las figuras mitóticas son prácticamente inexistentes. Las células se encuentran dispuestas de forma más cercana entre sí que en el miometrio normal, dándole un aspecto hipercelular al tumor (*Figura 1, A y B*). El nombre de «fibroide», acuñado por Sir James Pager en 1852, se refería a una masa que recordaba a tejido fibroso, tanto en su aspecto macroscópico como en su textura, sin que este término significara que microscópicamente el tumor se conformara por este tejido.

El término fibroide, aunque pueda resultar semánticamente poco científico, se usa de forma universal y es entendido en todo lugar.

Llama la atención la demarcación acentuada que existe entre el mioma y el miometrio circundante, de la misma forma que se observa microscópicamente.

Existen algunas variantes de mioma dignas de mención por sus características histológicas, que pueden incluso causar confusión con otras entidades. Estas variantes son:

**Mioma celular:** Éste es un mioma que microscópicamente presenta algunas diferencias, como borramiento del patrón estoriforme y coloración amarillo cremoso, más que blanco rosado como un mioma convencional. Microscópicamente, las células son muy similares, pero tienen escaso citoplasma,



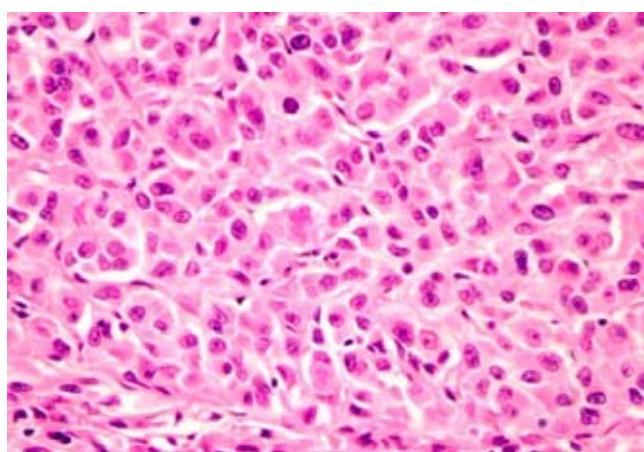
**Figura 1. A y B:** Las células se encuentran dispuestas de forma cercana entre sí, dando un aspecto hipercelular al mioma.

por lo que los núcleos están muy cercanos entre sí, dándole un aspecto azul a bajo aumento. Los vasos generalmente son grandes y con engrosamiento de sus paredes y, focalmente, las células del mioma parecen fusionarse con las del miometrio circundante, haciendo más difícil su demarcación que en un mioma usual. Los diagnósticos diferenciales incluyen nódulo endometrial estromal y leiomiosarcoma. Con la primera entidad, aunque muchas ocasiones muy difícil, la diferencia se puede observar en los vasos, que en el nódulo estromal no presentan los cambios mencionados. Para la distinción con leiomiosarcoma, basta la ausencia de atipia, necrosis y mitosis atípicas que se observan en esta entidad.

Existe una variante hemorrágica del mioma celular, que también se llama con frecuencia «apoplética», la cual se ha relacionado con el embarazo y con tratamiento hormonal y está caracterizada por hemorragia y degeneración quística. La actividad mitótica suele encontrarse incrementada en esta variante con hasta ocho mitosis en 10 campos de alto poder, pero no atípicas.<sup>20</sup>

**Mioma epitelioide:** Aunque macroscópicamente estos miomas no presentan grandes diferencias en relación a los miomas convencionales, microscópicamente las células musculares lisas que lo conforman son predominantemente redondas o poligonales y se agrupan en cordones, o nidos, y de esta variante de miomas se han reconocido tres subtipos diferentes: leiomioblastoma, compuesto de células redondas con citoplasma eosinofílico con tendencia a la vacuolación (*Figura 2*); miomas de células claras, con vacuolación intensa del citoplasma que contienen glucógeno, lípidos o ambos y que le confieren un aspecto claro al citoplasma; y por último, el llamado plexiforme, con núcleos arreglados en empalizada. Se ha discutido sin evidencia contundente que las variantes epiteloides son más susceptibles que el resto de malignización, pero no hay pruebas concluyentes de este hecho.<sup>21</sup>

**Mioma mixoide:** Representa simplemente un cambio mixoide muy extenso en un mioma de tipo usual.<sup>21</sup>



**Figura 2.** Células redondas con citoplasma eosinofílico con tendencia a la vacuolación.

**Mioma simplástico:** Microscópicamente, no existe distinción entre un mioma simplástico y un mioma de tipo usual. Microscópicamente está caracterizado por áreas con células bizarras y pleomórficas con núcleos atípicos, la mayoría de las células bizarras son gigantes, multinucleadas o con núcleos polilobulados o unilobulados, con gran aumento de su tamaño. Los núcleos presentan picnosis y vacuolización; cambios que parecen ser degenerativos. Estos cambios se pueden presentar focalizados, difusos o intercalados, con un mioma usual y representan más de 25% del tumor en la mayoría de los casos. Con frecuencia los miomas simplásticos presentan cambios degenerativos, tales como hialinización o edema, pero nunca necrosis coagulativa. Frecuentemente, las células bizarras se localizan en la periferia de las áreas de degeneración. En general no se encuentran figuras mitóticas; sin embargo, se han informado hasta siete a 10 figuras mitóticas en 10 campos de alto poder, que nunca son atípicas.

El reconocimiento de esta variante es crítico, ya que por el gran pleomorfismo nuclear puede presentarse a confusión con leiomiosarcoma.

Por último, existe una variante conocida como leiomiomatosis difusa del útero, donde cientos de pequeños nódulos leiomiomatosos aumentan de forma simétrica y difusa el cuerpo uterino. El útero puede alcanzar grandes dimensiones y microscópicamente los nódulos varían en tamaño, entre 2 y 3 cm, conservan el patrón estoriforme y son ligeramente más pálidos que un mioma convencional, lo que en ocasiones hace pensar en adenomiosis. Microscópicamente el aspecto es similar a un mioma convencional, pero con bordes menos definidos. Miomas convencionales pueden coexistir con esta entidad.

Cabría, aún, una última mención a los llamados miomas con elementos heterólogos, que son miomas comunes que además presentan un componente adicional de tejido maduro. La forma más común de esto es el lipoleiomioma, que presenta componente de adipocitos maduros, muy probablemente como un fenómeno de metaplasia madura. Otras metaplasias de tejido maduro tales como condroide, de músculo esquelético u ósea, han sido reportadas en forma aislada<sup>23</sup>.

Una forma más común, aunque se desconoce si representa también un tipo de mioma con elementos benignos heterólogos, o un mioma con focos de glándulas endometriales (adenomiosis), es el llamado adenomioma. Los adenomiomas se observan microscópicamente como los miomas convencionales, pero en la observación microscópica se identifican glándulas endometriales y en ocasiones estroma endometrial.

### PRESENTACIÓN CLÍNICA

Se estima que sólo 20 a 50% de las mujeres con un mioma o más experimentan síntomas que pueden atribuirse directamente al mioma en sí. Los síntomas varían e incluyen sangrado uterino anormal, dolor pélvico, presión pélvica, capacidad reducida de la vejiga, constipación y disfunción reproductiva. El síntoma más común es el sangrado uterino anormal. Los síntomas usualmente se correlacionan con su localización, número, tamaño o con algún cambio degenerativo concomitante.

**Sangrado uterino anormal:** La menorragia y la hipermenorrea son el patrón más común de sangrado. Los miomas submucosos e intracavitarios tienden a producir con mayor frecuencia sangrado. A continuación se comentan algunos de los mecanismos propuestos:<sup>22</sup>

- Incremento del tamaño del área de superficie endometrial.
- Incremento de la vascularidad y flujo vascular del útero.
- Interferencia con la contractilidad uterina normal.
- Ulceración endometrial del mioma submucoso.
- Compresión del plexo venoso con el miometrio.

Los miomas sufren regresión posterior a la menopausia, lo que se acompaña de atrofia del endometrio y con lo que cesa el sangrado uterino.

**Síntomas de tumoración pélvica.** Los miomas subserosos son los más relacionados con este síntoma. El tamaño del útero miomatoso se describe en semanas menstruales, así como en un útero gestante. Un útero miomatoso de 12 a 20 semanas de tamaño puede palparse en la exploración abdomi-

nal. La presión pélvica aparece cuando el útero incrementa de tamaño. Al crecer el útero, la presión sobre órganos adyacentes, especialmente el tracto urinario y rectosigmoides, se acentúa. Las manifestaciones asociadas al tracto urinario incluyen frecuencia urinaria, obstrucción de salida y obstrucción ureteral con hidronefrosis. La constipación o tenesmo puede ser secundario a un mioma en la pared posterior, que ejerce presión en el rectosigmoides.

**Dolor.** No es un síntoma frecuente, y se asocia usualmente con la torsión de un mioma pediculado, dilatación cervical por un mioma submucoso, protruyendo del segmento uterino inferior, o por una degeneración roja asociada al embarazo.<sup>23</sup>

**Infertilidad.** La miomatosis uterina se asocia a infertilidad en 5 a 10% de los casos. Los miomas intramurales y subserosos tienden a producir mayor disfunción reproductiva. Los mecanismos sugeridos mediante los cuales disminuyen la fertilidad incluyen:

- Alteración del contorno endometrial que interfiere con la implantación.
- Agrandamiento y deformidad de la cavidad uterina que interfiere con el transporte espermático.
- Distorsión anatómica que reduce el acceso al cérvix del esperma.
- Contractilidad uterina alterada.
- La persistencia de sangrado intrauterino o coágulos interfieren con la implantación.
- Miomas posteriores pueden interferir con la relación anatómica tubo-ovárica, y el ostium tubario puede estar distorsionado u obstruido.<sup>24</sup>

### EMBARAZO Y MIOMATOSIS UTERINA

Los miomas uterinos pueden coexistir con el embarazo. Se reporta una incidencia que varía de 1.4 a 8.6%. Al principio del embarazo pueden incrementar su tamaño y después se mantienen estables o incluso disminuyen de tamaño.<sup>23</sup> Los síntomas clínicos y la evidencia sonográfica de la degeneración de los miomas ocurre en alrededor de un 5%. Aunque la incidencia de los síntomas relacionados con la degeneración roja de los miomas es baja,

puede aparecer dolor debido a la torsión o impac-  
tación del mioma.

Los estudios disponibles del impacto de los  
miomas en el riesgo de aborto son contradictorios.  
Algunos estudios recientes reportan que los  
miomas se asocian con una frecuencia mayor a 40%  
tanto de pérdidas en el primero como en el segun-  
do trimestre.

El tamaño del mioma y su proximidad al sitio de  
implantación de la placenta parecen incrementar  
las complicaciones obstétricas. Se calcula que 15 a  
20% de estas mujeres desarrollan trabajo de parto  
pretérmino; la restricción del crecimiento intraute-  
rino ocurre en el 10%; y la presentación anómala  
en aproximadamente el 20%.<sup>25</sup> La ruptura uterina  
durante el embarazo o trabajo de parto, como con-  
secuencia de una miomectomía, es rara.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa usualmente en el hallazgo de  
un útero aumentado de tamaño, móvil con contornos  
irregulares a la exploración bimanual o como un ha-  
llazgo incidental en el ultrasonido. Las técnicas de  
imagen son útiles cuando es necesario confirmar el  
diagnóstico o localizar el mioma previo a la cirugía.

El ultrasonido transvaginal tiene una sensibili-  
dad alta (95-100%) para detectar miomas en úteros  
menores a 10 semanas. Ésta es la modalidad más  
ampliamente utilizada debido a su disponibilidad y  
costo/efectividad.

La pielografía intravenosa ocasionalmente es  
necesaria para definir la anatomía renal y ureteral  
cuando se sospecha fuertemente distorsión urete-  
ral. La resonancia magnética da mejor informa-  
ción del origen del mioma.<sup>3</sup> Si los estudios de ima-  
gen no dan un diagnóstico certero, a veces se re-  
quiere de exploración quirúrgica.

Se indica histerosalpingografía para estudiar la  
cavidad uterina y la integridad de las trompas ute-  
rinas en pacientes con infertilidad. Si la cavidad  
uterina está normal, no hay ninguna ventaja en  
realizar una histeroscopia. Si la localización del  
mioma no es clara en pacientes con sangrado ute-  
rino anormal o en aquellos que están buscando  
embarazo, el ultrasonido con contraste (sonohiste-  
rograma) es el procedimiento de elección.<sup>24</sup>

## TRATAMIENTO

Los miomas uterinos asintomáticos se manejan de  
manera expectante. El tratamiento dependerá del  
tamaño del mioma, su localización, sintomatolo-  
gía, edad e historia reproductiva y obstétrica.

### Terapia médica

El objetivo de la terapia médica es aliviar la sinto-  
matología. Para las mujeres que prefieren manejo  
conservador, existen múltiples terapias médicas.  
Tiene como ventaja evitar las complicaciones del  
manejo quirúrgico y permitir la conservación del  
útero. Estas terapias deben ser tomadas como la  
primera línea de tratamiento. Las terapias disponi-  
bles son:

**Estrógenos y progestinas:** La combinación o  
progestinas solas, son a menudo la primera línea  
de tratamiento de estas pacientes. A pesar de que  
esta terapia produce atrofia endometrial y estabili-  
zación, no han mostrado disminuir el tamaño del  
mioma.<sup>26</sup>

### Inhibidores de la síntesis esteroidea:

—*Agonistas de la hormona liberadora de go-  
nadotrofinas* (ánalogs de GnRH): Es la tera-  
pia actual más exitosa para el manejo médico  
de los miomas. Estos medicamentos hacen  
una regulación a la baja de los receptores de  
GnRH a nivel de la hipófisis, causando una  
reducción profunda de hormona folículo esti-  
mulante (FSH), hormona luteinizante (LH) y  
esteroides ováricos y, por lo tanto, causan un  
incremento repentino inicial, causando hiper-  
estrogenismo y posteriormente producen un  
estado de hipoestrogenismo. Esto ocasiona  
amenorrea y declinación en el tamaño del  
mioma de 35 a 65%; la disminución del tama-  
ño se hace más evidente a los tres meses de  
terapia. Los agonistas de la GnRH además se  
consideran de valor en la terapia preoperato-  
ria para pacientes con anemia o miomas de  
gran tamaño. Los efectos colaterales debidos  
al hipoestrogenismo son: bochornos, cefalea,  
sequedad vaginal, depresión, desmineraliza-  
ción ósea que ocasiona osteoporosis.<sup>3</sup> La te-

terapia hormonal puede aliviar esta sintomatología. Algunos de estos agentes son la nafareolina, goserelina, leuprolide, buserelina y la triptorelina.

—*Antagonista de la hormona liberadora de gonadotrofinas*: estos medicamentos inhiben los receptores hipofisiarios de GnRH y causan una declinación inmediata de FSH y LH; esto debido a una modificación adicional de la molécula de GnRH, lo que origina un análogo sin actividad intrínseca, pero que compite con la GnRH por el mismo sitio receptor. El efecto rápido provoca una duración corta del tratamiento y efectos colaterales relacionados. El grado de reducción en el tamaño del mioma es comparable con el antes mencionado por los agonistas de GnRH. Algunos efectos adversos son los bochornos y cefalea.

—*Inhibidores de la aromatasa*: Inhiben directamente la síntesis de estrógenos y producen rápidamente un estado hipoestrogénico. Los niveles de estrógeno sérico disminuyen después del primer día de tratamiento. Se sabe que los miomas sobreexpresan aromatasa, una estrógeno sintetasa, lo cual sugiere que los miomas producen su propio estrógeno, y que los inhibidores de la aromatasa pueden tener como blanco esta fuente de estrógenos. Éstos son una prometedora terapia debido a su rápido efecto hipoestrogénico, y a la posibilidad de iniciar la terapia en cualquier momento del ciclo menstrual.<sup>26</sup>

#### **Moduladores de los receptores esteroideos:**

—*Moduladores selectivos de los receptores de estrógenos* (SERM): Son agentes no esteroideos que se unen a los receptores de estrógenos y exhiben un efecto agonista o antagonista estrogénico, dependiendo del tejido blanco. El tamoxifeno es un SERM, su acción agonista en el endometrio causa un incremento en el riesgo de hiperplasia endometrial y cáncer. El raloxifeno a diferencia del tamoxifeno, no tiene actividad agonista en el endometrio.

—*Moduladores de los receptores de progesterona* (mifepristona): son antiprogestinas con una acción antagonista primaria. Esta clase de agentes reduce el número de receptores de

progesterona, y produce amenorrea y supresión del mioma. La mifepristona también inhibe el ciclo ovárico, mantiene un estado hormonal similar a la fase folicular temprana, y afecta el aporte vascular de los miomas.<sup>26</sup> Algunos estudios señalan que la mifepristona es una terapia efectiva para la regresión de los miomas, además de mantener estable la densidad ósea. El desarrollo de hiperplasia endometrial es un efecto que limita el uso a largo plazo de este medicamento.

—*Moduladores selectivos de los receptores de progesterona* (asoprisnil): Estos agentes exhiben una actividad agonista y antagonista, con un alto grado de especificidad para los receptores de progesterona y selectividad por el tejido. Esta terapia causa una supresión directa de la proliferación del endometrio, pero no provoca cambios en la concentración basal de estrógenos, no afecta la ovulación y no interrumpe el ciclo menstrual.<sup>27</sup>

**Terapia androgénica:** El danazol es un derivado de la 19-nortestosterona que inhibe la secreción de gonadotropinas en la hipófisis, la producción de esteroides ováricos y suprime el crecimiento endometrial. El efecto del danazol es esencialmente androgénico, con propiedad progestínica, antiprogestágeno y antiestrogénica moderadas. Disminuye efectivamente el volumen del mioma.

La gestrinona es un derivado de la etinil-nortestosterona, y tiene propiedades antiestrogénicas y antiprogestogénicas. Esta terapia induce de manera efectiva amenorrea y disminuye el tamaño del mioma. Una ventaja de la gestrinona es el efecto duradero que deja en el mioma después de la descontinuación del medicamento.<sup>26</sup> Los efectos más comunes asociados con el danazol incluyen: ganancia de peso, edema, disminución del tamaño de glándulas mamarias, acné, piel grasa, hirsutismo, voz grave, cefalea, bochornos, alteración en la libido y calambres musculares.

**Dispositivo intrauterino con progestina:** Estos dispositivos han sido estudiados como tratamiento local de la menorragia y miomas sintomáticos. El dispositivo intrauterino con levonorgestrel es un método probado, efectivo y reversible en el manejo de menorragia, el cual inactiva y atrofia el endo-

metrio.<sup>26</sup> Los efectos colaterales documentados incluyen sangrado irregular, cefalea, náusea, mastalgia, acné, quistes funcionales de ovario, depresión, ganancia de peso y dolor en abdomen bajo. Está contraindicado su uso en úteros de gran tamaño y con distorsión de la cavidad uterina o con presencia de miomas submucosos.

#### Manejo quirúrgico

Las indicaciones para el manejo quirúrgico<sup>3</sup>, incluyen:

- Sangrado uterino anormal que no responde a tratamiento conservador.
- Alto nivel de sospecha de malignidad.
- Crecimiento posterior a la menopausia.
- Infertilidad cuando existe distorsión de la cavidad endometrial u obstrucción de la trompa uterina.
- Pérdida gestacional recurrente por distorsión de la cavidad endometrial.
- Presión y dolor pélvico que interfieran con la calidad de vida.
- Síntomas del tracto urinario, como frecuencia y/o obstrucción.
- Deficiencia de hierro y anemia secundaria a pérdida sanguínea crónica.

La disponibilidad actual de diversos manejos para esta patología, nos hace individualizar el manejo dependiendo de los problemas específicos de cada paciente y sus necesidades, así como la experiencia clínica del ginecólogo.

**Histerectomía:** La histerectomía continúa siendo el tratamiento más común para la miomatosis uterina debido a que es el único que cura y elimina la posibilidad de recurrencia. Existe una morbilidad significativa en 3% de los casos, con mortalidad en 1-2 por 1,000 histerectomías.<sup>8</sup> La tasa de complicaciones, incluyendo complicaciones menores, se ha estimado hasta en 40 a 50% en algunas series de casos. Otros factores que pueden justificar la histerectomía por miomatosis uterina incluyen asociación con otras condiciones, como relajación del piso pélvico, endometrio anormal o citología cervical, o la intolerancia al tratamiento hormonal. Algunos beneficios para la mujer menopáusica al reali-

zarse este procedimiento incluye la eliminación de la necesidad de agentes progestágenos, la administración de estrógenos sin experimentar sangrados, y evitar la preocupación del crecimiento del mioma durante el reemplazo estrogénico.

**Complicaciones:** En un estudio se reportó incidencia de 0.4 por 1,000 de lesión vesical y de 1 por 1,000 de fistula vesicovaginal en la histerectomía total abdominal.<sup>28</sup> Las complicaciones a largo plazo posterior a este procedimiento incluyen el desarrollo de prolапso de cúpula vaginal.

Es así que la histerectomía es una opción aceptable para los miomas sintomáticos en pacientes con sangrado significativo, dolor, presión, o anemia, que es refractaria a la terapia y para mujeres con paridad satisfecha.

**Miomectomía abdominal:** La miomectomía es el tratamiento preferido cuando se desea la preservación del útero. La evidencia sugiere que este procedimiento resuelve en 81% la menorragia.

**Indicaciones:** Interferencia con la fertilidad o predisposición a pérdidas gestacionales recurrentes, debido a la naturaleza y/o localización de los miomas.

**Técnica:** Esta técnica reseca solamente la parte visible y accesible de los miomas, reconstruyendo posteriormente el útero. Según Dubuisson y colaboradores, después de una miomectomía abdominal, el riesgo de ruptura uterina previo al trabajo de parto es bajo (cerca de 0.002%).<sup>29</sup> Tiene la desventaja de continuar con un riego de desarrollar más miomas de otros miocitos anormales y la posibilidad de terminar en histerectomía debido a complicaciones intraoperatorias. Diferentes adyuvantes se han descrito para facilitar la miomectomía. El uso de agonistas de la GnRH preoperatorios disminuyen el tamaño y la vascularidad del mioma. Se ha reportado que estos agentes disminuyen tanto la pérdida sanguínea como el tiempo operatorio durante la laparotomía. El láser de CO<sub>2</sub> también se ha utilizado como adyuvante. El riesgo de recurrencia después de una miomectomía se ha reportado de manera variable de 5 a 50%. Las complicaciones aumentan al incrementar el número de miomas que se resecan, aunque la relación aún no es muy clara.

**Miomectomía laparoscópica:** El uso de esta técnica de agonistas de la GnRH como adyuvantes, aparte de reblandecer los miomas (facilitando la mor-

celación) y acortar los tiempos operatorios, en el caso de la miomectomía por laparoscopia, incrementa la duración de la cirugía debido a la dificultad para identificar los planos. En acuerdo a esta afirmación, un estudio reportó que el uso de agonistas de GnRH era un factor de riesgo para la conversión a laparotomía,<sup>30</sup> por lo que el tratamiento médico preoperatorio se debe considerar, dependiendo del nivel de anemia. Los criterios de exclusión deben incluir mujeres con pequeños miomas que puedan pasar desapercibidos durante la cirugía. Existen algunas adyuvantes intraoperatorios como la ligadura bilateral de arterias uterinas en su porción ascendente o la técnica de toroquete en las mismas.

**Técnica:** Consiste en tres pasos: Excisión del mioma, reparación del miometrio y extracción de los miomas de la cavidad peritoneal. El primer paso para remover el mioma es la inyección de pitressin en la serosa. Actualmente se recomienda el uso de 2 a 4 U de pitressin (diluir 4 a 8 U en 80 a 100 mL de solución salina, administrando más de 30 mL). La incisión de la serosa y el miometrio debe hacerse sobre el mioma con una fuente de energía, con la finalidad de hacer hemostasia. La incisión debe ser vertical para disminuir el riesgo de extensión de la incisión a los cuernos, trompas uterinas, ligamento ancho y vasos. El siguiente paso es la enucleación del mioma, la pseudocápsula puede resecarse con tijeras, disección roma, con armónico o algún instrumental similar. Una vez resecado el mioma se extrae, usando el morcelador o alternativamente una colpotomía posterior para extraerlo. Se recomienda cerrar con puntos verticales, de manera que sean perpendiculares a los vasos sanguíneos, facilitando la hemostasia. Se debe suturar por lo menos en dos planos, ya sea con puntos simples o surgete continuo, utilizando poliglactina de 4-0. Pueden realizarse puntos intracorpóreos o extracorpóreos.

**Complicaciones:** Se han reportado casos de edema pulmonar y muerte debido a la intravasación en el sistema vascular de pitressin. En adición a las complicaciones quirúrgicas de rutina, se ha visto un riesgo de 2 a 8% de conversión a miomectomía abierta, así como la formación de fistulas utero-peritoneales y la posibilidad de ruptura uterina en el siguiente embarazo. Las adherencias son compli-

caciones frecuentes, sobre todo si el procedimiento se realiza en pared posterior del útero. Se realizó una revisión de los agentes que se utilizan como barreras para minimizar la aparición de adherencias. El interceed y gore-tex han demostrado ser efectivos; otros agentes como el seprafilm no ha demostrado su eficacia.<sup>31</sup>

**Miomectomía por histeroscopia:** Actualmente existe un sistema de clasificación cuyo objetivo es predecir la dificultad en la resección de los miomas. La Sociedad Europea de Ginecología Endoscópica clasifica a los miomas submucosos, dependiendo de la profundidad de penetración en el miometrio, como:

- Tipo 0: Incluye a los miomas pediculados
- Tipo I: El mioma penetra menos del 50% el miometrio.
- Tipo II: El mioma penetra más del 50% el miometrio.

Existe otro sistema de clasificación que incluye el tamaño ( $\leq 2$  cm, 2 a 5 cm,  $> 5$  cm) y la localización (superior, medio y bajo) de los miomas, así como la proporción que está en el miometrio. Este sistema tiene una mayor correlación con la miomectomía, con el tiempo operatorio, con el déficit de líquidos, que el sistema basado sólo en el grado de penetración.<sup>32</sup>

**Indicaciones:** Sangrado uterino, historia de pérdidas gestacionales recurrentes, infertilidad y dolor.

**Contraindicaciones:** Cáncer endometrial, infección del tracto reproductivo bajo, imposibilidad de distender la cavidad uterina, y miomas submucosos tipo II.

**Técnica:** Generalmente este procedimiento se realiza bajo anestesia general, aunque el bloqueo paracervical con sedación o anestesia regional también puede ser utilizada. El resectoscopio tradicional usa un electrodo monopolar, el cual debe utilizar un medio de distensión no conductivo, ya que uno de los riesgos del uso del monopolar es la quemadura del tracto genital. Los resectoscopios con energía bipolar utilizan medios de distensión conductivo como la solución salina. La vaporización es otro procedimiento alternativo que puede realizarse por histeroscopia.<sup>33</sup>

**Complicaciones:** El sangrado después de una histeroscopia operatoria es poco común, y usualmente puede detenerse con compresión uterina bimanual. Si persiste el sangrado, puede colocarse una sonda Foley con un globo de 30 mL. La perforación del útero puede ocurrir con instrumental mecánico, como dilatadores o con el resectoscopio. La sobrecarga de líquidos puede representar un problema, por lo que se debe llevar un control estricto de líquidos. Las adhesiones intrauterinas pueden desarrollarse después de la resección de los miomas y provocar un síndrome de Asherman.

**Miólisis y criomiólisis:** La miólisis es una alternativa conservadora a la miomectomía en mujeres que desean preservar la fertilidad. Esta técnica se basa en la coagulación del aporte sanguíneo del mioma y subsecuente disminución de su tamaño. Esto puede ser por desnaturalización de proteínas mediante el uso de láser y la destrucción de la vascularidad con aguja bipolar, con una densidad de 50 a 70 W.<sup>34</sup> La formación de adherencias postoperatorias depende del número de punciones realizadas y la necrosis subsecuente de la serosa.

La criomiólisis por laparoscopia es una nueva técnica, la cual se basa en el congelamiento del tejido seleccionado, usando nitrógeno líquido especial. Aún no se conoce la efectividad de esta técnica, por lo que se requiere de más estudios para su evaluación.<sup>37</sup>

**Embolización de la arteria uterina:** Esta técnica limita el aporte sanguíneo de los miomas, causando infarto del mismo y reduciendo su tamaño.

**Técnica:** Se identifica por medio de la arteriografía las arterias uterinas y se confirma la localización de las arterias intrínsecas que nutren al mioma; una vez realizada la arteriografía, se cateterizan las arterias uterinas. Se inyecta en las arterias uterinas un agente embólico, como las partículas de alcohol polivinílico que miden de 350-500 ó de 500-710  $\mu\text{m}$  de diámetro, produciendo trombosis.<sup>35</sup> Este procedimiento puede disminuir de 29 a 51% el volumen uterino en un periodo de tres meses.<sup>36</sup> Existen numerosos reportes de embarazos en los que se ha realizado esta técnica, pero no se han hecho estudios prospectivos aleatorizados.

**Complicaciones:** La descarga vaginal es una complicación frecuente que afecta más de 7%; las infec-

ciones son comunes también con miomas de gran tamaño, afectando a 2% de las pacientes. Puede ocurrir sangrado excesivo y necrosis uterina, llegando a requerir de cirugía de urgencia. La amenorrea es el resultado de la embolización de las arterias ováricas, y ocurre aproximadamente en 1% de los procedimientos, pudiendo llegar a ser permanente o temporal.<sup>3</sup>

**Ultrasonido con resonancia magnética:** Esta técnica termoablativa no invasiva consiste en hacer converger múltiples ondas de energía ultrasónica en un pequeño volumen de tejido, la cual permite su destrucción térmica y puede realizarse como procedimiento ambulatorio.<sup>37</sup> Este procedimiento da una visualización adecuada de las estructuras anatómicas y provee una monitorización térmica en tiempo real para optimizar la destrucción del tejido. A pesar de que se conocen bien los efectos a corto plazo, se requieren de estudios para determinar los efectos a largo plazo y las pacientes ideales para este procedimiento.

## CONCLUSIONES

Los miomas uterinos son tumores benignos del miometrio, con alta incidencia en la mujer en edad reproductiva. Su etiología no es completamente entendida. La sospecha clínica puede ser confirmada por ultrasonido, agregando la imagen por resonancia magnética para una mayor precisión de la localización del tumor dentro del miometrio antes de la intervención.

La confirmación histológica a partir del diagnóstico clínico no es necesaria debido a que su mayor parte son asintomáticas y usualmente se les puede dar seguimiento sin ninguna intervención.

La terapia profiláctica para prevenir las complicaciones potenciales futuras de los miomas no es recomendada. Las posibles excepciones incluyen mujeres con miomas submucosos que distorsionan la cavidad endometrial asociado a problemas de infertilidad y que contemplan el embarazo y mujeres con compresión ureteral que favorece una hidronefrosis moderada a severa. En estos casos, la miomectomía profiláctica podría prevenir el aborto recurrente o la obstrucción del tracto urinario.

En la literatura actual sobre manejo de miomas, no se ha realizado un metaanálisis o determinado

en forma clara, bajo medicina basada en evidencias, las respuestas clínicas actuales debido a que los estudios se han realizado con múltiples diseños y respuestas controversiales. Por lo que las recomendaciones actuales para el manejo de la miomatosis son principalmente basadas en estudios con resultados no concluyentes. La modalidad de tratamiento de elección está basado en: tamaño y localización del mioma, tipo de sintomatología asociada, edad de la paciente, paridad, preferencia de la paciente con base en el costo, conveniencia, deseo de conservación del útero y efectos adversos.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Stewart EA. Uterine fibroids. *Lancet* 2001; 357-389.
2. Gary NF et al. Myomas and myomectomy. *J Minim Invas Gynecol* 2005; 12: 443-456.
3. Edward E. Wallach, MD, and Nikos F. Vlahos, MD. Uterine myomas: An overview of development, clinical features, and management. *Obstet Gynecol* 2004; 104 (2): 393-404.
4. Stewart EA, Friedman AJ, Peck K, Nowak RA. Relative overexpression of collagen type I and collagen type III messenger ribonucleic acids by uterine leiomyomas during the proliferative phase of the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 900-906.
5. Rein MJ, Friedman AJ, Barbieri RL, Pavelka K, Fletcher JA, Mortin CC. Cytogenetic abnormalities in uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 923-926.
6. Ligon AH, Mortin CC. Genetics of uterine leiomyomata. *Genes Chromosomes Cancer* 2000; 28: 235-245.
7. Tiltman AJ. The effect of progestins on the mitotic activity of uterine fibromyomas. *Int J Gynecol Pathol* 1985; 4: 89-96.
8. Nassera S, Banu, Isaac T, Manyonda. Myometrial tumors. *Curr Obstet Gynecol* 2004; 14: 327-336.
9. Marshall Lm, Spiegelman D, Barbieri RL et al. Variation in the incidence of uterine leiomyoma among premenopausal women by age and race. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 967-973.
10. Parazzini F, Negri E, La Vecchia C, Fedele L, Rabaiotti M, Luchini L. Contraceptive use and the risk of uterine fibroids. *Obstet Gynecol* 1992; 79:430-433.
11. Ross RK, Pike MC, Vessey MP, Bull D, Yeates D, Casagrande Jt. Risk Factors for uterine fibroids: Reduced risk associated with oral contraceptives. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; 293: 359-362.
12. Shikora SA, Niloff JM, Bistrian BR, Forse RA, Blackburn GL. Relationship between obesity and uterine leiomyomata. *Nutrition* 1991; 7: 251-255.
13. Chiaffarino F, Parazzini F, La Vecchia C, Chatenoud L, Di Cintio E, Marsico S. Diet and uterine myomas. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 395-398.
14. Wyshak G, Frisch RE, Albright NL, Albright TE, Schiff I. Lower prevalence of benign disease of the breast and benign tumours of the reproductive system among former college athletes compared to nonathletes. *Br J Cancer* 1986; 54: 841-845.
15. William H. Parker, MD. Etiology, symptomatology, and diagnosis of uterine myomas. *Fertility and Sterility* 2007; 87 (4): 725-734.
16. Rice JP, Kay HH, Mahony BS. The Clinical significance of uterine leiomyomas in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 1212-1216.
17. Faerstein E, Szklo M, Rosenshein NB. Risk factors for uterine leiomyoma: A practice-based case-control study. II. Atherogenic risk factors and potential sources of uterine irritation. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 11-19.
18. Stanley J, Robboy, Rex C, Bentley, Kelly Butnor, Malcolm C. Pathology and pathophysiology of uterine smooth-muscle tumors. *Environmental Health Perspectives Supplements* 2000; 108 (S5).
19. Cohen DT, Oliva E, Hahn PF, Fuller AF Jr, Lee SI. Uterine Smooth-muscle tumors with unusual growth patterns: Imaging with pathologic correlation. *Am J Roentgenol* 2007; 188 (1): 246-255.
20. Kawakami S, Togashi K, Konishi I, Kimura I, Fukuoka M, Mori T, Konishi J. Red degeneration of uterine leiomyoma: MR appearance. *J Comput Assist Tomogr* 1994; 18 (6): 925-928.
21. Robboy LS, Anderson M, Russel P. Uterine smooth muscle tumors. In: *Pathology of the Female Reproductive Tract*. Edimburg: Churchill-Livingstone; 2002. p. 381-402.
22. Stovall DW. Clinical symptomatology of uterine leiomyomas. *Clin Obstet Gynecol* 2001; 44: 364-371.
23. Orhan B, Kevin J. Clinical features of myomas. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2006; 33: 69-84.
24. Myomas and reproductive function. *Fertility and Sterility* 2004; 82 (suppl 1): 111-116.
25. Phelan JP. Myomas and pregnancy. *Obstet Gynecol Clin N Am* 1995; 22: 801-805.
26. Beth W, Aydin A. Options for medical treatment of myomas. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2006; 33: 97-113.
27. Chwalisz K, DeManno D, Garg R et al. Therapeutic potential for the selective progesterone receptor modulator asoprisnil in the treatment of leiomyomata. *Semin Reprod Med* 2004; 22 (2): 113-119.
28. Harkki-Siren P, Sjoberg J, Tiitinen A. Urinary tract injury after hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 113-118.
29. Dubuisson, JB, Fauconnier, A, Deffarges, JV et al. Pregnancy outcome and deliveries following laparoscopic myomectomy. *Hum Reprod* 2000; 15 (4): 869-873.
30. Dubuisson JB, Fauconnier A, Fourchotte V et al. Laparoscopic myomectomy: Predicting the risk of conversion to an open procedure. *Human Reprod* 2001; 16: 1726-1731.
31. Farquhar C, Vandekerckhove P, Watson A et al. Barrier agents for preventing adhesion after surgery for subfertility. *Cochrane Data-base Syst Rev* 2000.CD000475.
32. Lasmar RB, Barrozo PR, Dias R et al. Submucous myomas: A new presurgical classification to evaluate the viability of hysteroscopic surgical treatment-preliminary report. *J Minim Invasive Gynecol* 2005; 12: 308-311.
33. Indman PD. Hysteroscopic treatment of submucous myomas. *Clin Obstet Gynecol* 2006; 49 (4): 811-820.
34. Milad MP, Sankpal RS. Laparoscopic approaches to uterine leiomyomas. *Clin Obstet Gynecol* 2001; 44 (2): 401-411.
35. Istre O. Conservative treatment of fibroids. *Gynecol Surg* 2007; 4:73-78.
36. Hutchins FL Jr. Worthington-Kirsch R. Embolotherapy for myoma-induced menorrhagia. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2000; 27: 397-405.
37. Alternatives to hysterectomy in the management of leiomyomas. ACOG Practice Bulletin No. 96. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2008; 112: 387-400.