



## Efecto de los miomas intramurales y subserosos en los ciclos de fertilización *in vitro* y sus resultados perinatales\*

Alberto Ballesteros Manzo,<sup>\*\*</sup> Juan Carlos Barros Delgadillo,<sup>\*\*\*</sup> Senia Ochoa Rueda,<sup>\*\*\*\*</sup> Sergio Villalobos Acosta,<sup>\*\*\*</sup> Gerardo Barroso Villa,<sup>1</sup> Víctor Sánchez Solís,<sup>\*\*\*</sup> Fernando Gaviño Gaviño<sup>2</sup>

### RESUMEN

**Objetivo:** valorar el efecto de los miomas intramurales y subserosos en ciclos de fertilización *in vitro* (FIV) y sus resultados perinatales.

**Tipo de estudio:** casos y controles.

**Pacientes y método:** se incluyeron todos los ciclos de FIV entre octubre de 1999 y diciembre del 2004. Se analizaron las variables de tamaño y tipo de miomas, variables propias de los ciclos de FIV, tasa de implantación y embarazo, y sus resultados perinatales. Se calculó la ji al cuadrado para analizar la relación de los miomas con embarazo, la prueba de la t de Student se usó para establecer la diferencia en el promedio entre los dos grupos respecto a las variables estudiadas y en la regresión logística se controlaron las variables de confusión.

**Resultados:** se analizaron 431 ciclos realizados en 364 pacientes divididas en dos grupos: de estudio (con miomas-65 ciclos) y control (sin miomas-366 ciclos). La edad fue dos años mayor en el grupo de estudio (35.7 vs 33.5,  $p < 0.001$ ). No hubo diferencia en: duración, tipo de infertilidad, días de estimulación, dosis de gonadotropinas, folículos totales y maduros, tasa de fertilización e implantación. Sólo se observó diferencia en los ovocitos recuperados (8.0 vs 9.7;  $p = 0.027$ ). Las tasas de embarazo, aborto y nacidos vivos fueron de 20.0 vs 23.2, 46.1 vs 29.4 y 46.1 vs 58.8%, respectivamente (grupos de estudio y control;  $p > 0.05$ ). La regresión logística demostró que los miomas no afectan la probabilidad de embarazo.

**Conclusión:** los miomas intramurales y subserosos menores de 5 cm no tienen efecto en los ciclos de FIV ni en sus resultados perinatales. En mujeres con miomas menores de 5 cm, que no distorsionan la cavidad uterina, es cuestionable la utilidad de la miomectomía previa a la fertilización *in vitro*.

**Palabras clave:** miomas intramurales y subserosos, fertilización *in vitro*.

**Nivel de evidencia:** II-1

### ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the effect of intramural and subserous myomas in *in vitro* fertilization cycles, as well as its perinatal results.

**Type of study:** Cases and controls.

**Material and methods:** All the IVF cycles between October 1999 and December 2004 were included. The variables of size and type of myomas, as well as variables of IVF cycles, implantation and pregnancy rates, and perinatal results were analyzed. We calculated the chi-square test to analyze the relationship between myomas and pregnancy. The t-Student test was used to establish the difference in the average between both groups regarding the studied variables. In the logistic regression analysis we controlled confusing variables.

**Results:** We analyzed 431 cycles made in 364 patients divided into two groups: study cases (with myomas-65 cycles) and control cases (without myomas-366 cycles). Age was two years older in the study group (35.7 vs 33.5,  $p < 0.001$ ). There was no difference in: duration, type of infertility, days of stimulation, gonadotrophin dose, total and mature follicles, and fertilization and implantation rates. We only observed a difference in the recovered oocytes (8.0 vs 9.7,  $p = 0.027$ ). The pregnancy, abortion and live-born children rates were of 20.0 vs 23.2, 46.1 vs 29.4, and 46.1 vs 58.8%, respectively (study and control groups;  $p > 0.05$ ). Logistic regression showed that myomas do not affect the possibility of getting pregnant.

**Conclusion:** Intramural and subserous myomas < 5 cm do not seem to have an effect in the IVF cycles nor in its perinatal results. In women with myomas < 5 cm that do not distort the uterine cavity it is questionable the usefulness of a myomectomy prior to IVF cycles.

**Key words:** intramural and subserous myomas, *in vitro* fertilization.

**Level of evidence:** II-1

### RÉSUMÉ

**Objectif :** valoriser l'effet des myomes intramuraux et sous-séreux sur les cycles de fertilisation *in vitro* (FIV) et leurs résultats périnataux.



**Type d'étude :** cas et contrôles.

**Patients et méthode :** on a inclus tous les cycles de FIV entre octobre 1999 et décembre 2004. On a analysé les variables de taille et type de myomes, variables propres des cycles de FIV, taux d'implantation et grossesse, et leurs résultats périnataux. On a calculé le chi carré pour analyser la relation des myomes avec grossesse, le test du t de Student a été employé afin d'établir la différence dans la moyenne entre les deux groupes à l'égard des variables étudiées et dans la régression logistique on a contrôlé les variables de confusion.

**Résultats :** on a analysé 431 cycles réalisés en 364 patientes classées en deux groupes : d'étude (avec myomes – 65 cycles) et contrôle (sans myomes – 366 cycles). L'âge a été deux ans supérieur dans le groupe d'étude (35.7 vs 33.5, p < 0.001). Il n'y a pas eu de différence dans : durée, type d'infertilité, jours de stimulation, dosages de gonadotrophines, follicules totaux et mûrs, taux de fertilisation et implantation. On a seulement observé différence dans les ovocytes récupérés (8.0 vs 9.7 ; p = 0.027). Les taux de grossesse, avortement et nés vivants ont été de 20.0 vs 23.2, 46.1 vs 29.4 et 46.1 vs 58.8%, respectivement (groupes d'étude et contrôle ; p > 0.05). La régression logistique a démontré que les myomes n'affectent pas la probabilité de grossesse.

**Conclusion :** les myomes intramuraux et sous-séreux < 5cm n'ont pas d'effet sur les cycles de FIV ni dans leurs résultats périnataux. Chez les femmes avec myomes < 5cm, qui ne dénaturent pas la cavité utérine, il est questionable l'utilité de la myomectomie préalable à la FIV.

**Mots-clé :** myomes intramuraux et sous-séreux, fertilisation *in vitro*.

**Niveau d' évidence :** II-1

## RESUMO

**Objetivo:** avaliar o efeito dos miomas intramurais e subserosos em ciclos de fertilização *in vitro* (FIV) e seus resultados perinatais.

**Tipo de estudo:** casos e controles.

**Pacientes e método:** incluíram-se todos os ciclos de FIV entre outubro de 1999 e dezembro do 2004. Analizaram-se as variáveis de tamanho e tipo de miomas, variáveis próprias dos ciclos de FIV, taxa de implantação e gravidez e os seus resultados perinatais. Calculou-se o ji ao quadrado para analizar a relação dos miomas com gravidez, o teste do t de Student foi usado para estabelecer a diferença no promédio entre os dois grupos respeito às variáveis estudadas e na regressão logística controlaram-se as variáveis de confusão.

**Resultados:** analizaram-se 431 ciclos feitos em 364 pacientes divididas em dois grupos: de estudo (com miomas-65 ciclos) e controle (sem miomas-366 ciclos). A idade foi de dois anos maior do que no grupo de estudo (35,7 vs 33,5, p < 0,001). Não houve diferença em: duração, tipo de infertilidade, dias de estimulação, dose de gonadotropinas, folículos totais e maduros, taxa de fertilização e implantação. Observou-se só diferença nos ovócitos recuperados (8,0 vs 9,7; p = 0,027). As taxas de gravidez, aborto e neonatos vivos foram de 20,0 vs 23,2, 46,1 vs 29,4 e 46,1 vs 58,8%, respectivamente (grupos de estudo e controle; p > 0,05). A regressão logística demonstrou que os miomas não afeitam a probabilidade de gravidez.

**Conclusão:** os miomas intramurais e subserosos < 5 cm não têm efeito nos ciclos de FIV nem também nos resultados perinatais. Em mulheres com miomas < 5 cm, que não distorsionam a cavidade uterina, a utilidade da moimectomia prévia à FIV resulta questionável.

**Palavras chave:** miomas intramurais e subserosos, fertilização *in vitro*.

**Nível de evidência :** II-1

\* Este trabajo obtuvo el tercer lugar del Premio Dr. Juan María Rodríguez para trabajos científicos de investigación clínica presentados por escrito en el 56 Congreso Mexicano de Ginecología y Obstetricia.

\*\* Residente de segundo año de biología de la reproducción.

\*\*\* Médico adscrito.

\*\*\*\* Bióloga de la reproducción.

1 Jefe del Departamento.

2 Subdirector de Biología de la Reproducción Humana. Departamento de Reproducción Asistida, Instituto Nacional de Perinatología.

Correspondencia: Dr. Alberto Ballesteros Manzo. Departamento de Reproducción Asistida, Instituto Nacional de Perinatología. Montes Urales 800, colonia Lomas Virreyes, CP 11000, México, DF.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

**L**a miomatosis uterina es la causa más común de tumoraciones pélvicas durante la edad reproductiva. Se reportan prevalencias entre 17 y 30%,<sup>1</sup> aunque en algunas poblaciones se manifiesta hasta en 50%.<sup>2</sup> Puede ser asintomática, pero en muchas ocasiones se le relaciona con síntomas, como: hemorragias uterinas anormales, dismenorrea, pesantez pélvica, dolor pélvico crónico y subfertilidad o infertilidad. Esto último no es aceptado universalmente.<sup>3</sup>

Los mecanismos etiopatogénicos de la miomatosis uterina propuestos como causa subyacente de infertilidad son varios, entre ellos: efecto mecánico en el transporte espermático y embrionario, obstrucción tubaria, alteraciones del ambiente endocrino endometrial, alteraciones vasculares, disfunción de la

contractilidad uterina que, a su vez, puede interferir con la migración espermática, transporte del ovocito o nidación, inflamación endometrial, secreción de sustancias vasoactivas, e incremento del ambiente androgénico endometrial, entre otros.<sup>2,4,5</sup> Ninguno de estos mecanismos puede explicar de manera independiente las diferencias encontradas en las tasas de embarazo, implantación y aborto de pacientes con miomatosis expuestas a ciclos de fertilización *in vitro*.

La asociación con infertilidad parece depender del tamaño y de la localización de los miomas.

La relación de los miomas submucosos con la infertilidad es bien conocida; se reportan tasas de embarazo del 9 y 29.1% en pacientes con y sin distorsión de la cavidad uterina, respectivamente, y tasas de hasta 43% después de la resección histeroscópica.<sup>6,7,8</sup>

Los miomas submucosos tienen un comportamiento biológico y clínico diferente a los miomas intramurales o subserosos. La zona de unión endometrio-miometrio es una zona altamente especializada donde se ha demostrado la expresión de receptores de estrógenos y progesterona similares a los del endometrio. Asimismo, se ha demostrado la variación en la actividad de éstos a través del ciclo.

La vascularidad es mayor para los miomas submucosos que para los intramurales, por lo cual y al haber menor número de receptores esteroides en los últimos, éstos tienden a ser más hormono-independientes.<sup>9</sup>

A raíz del auge en la tecnología de la reproducción asistida se cuestionó: 1) si la fertilidad es diferente en las mujeres con miomas y sin ellos; 2) si la localización de los miomas (submucosos, intramurales o

subserosos) impone alguna diferencia en las tasas de embarazo, implantación y pérdida gestacional, y 3) si en las mujeres infériles la excisión de los miomas no submucosos aumenta la probabilidad de embarazo y disminuye los riesgos de complicaciones perinatales. Aún son preguntas sin respuestas concretas y constituyen un tema de discusión entre colegas; persiste la controversia de qué tanto impactan, si es que lo hacen, los miomas intramurales y subserosos en los ciclos de reproducción asistida.

Es necesario contestar estas preguntas de investigación para valorar cuál es el impacto de los miomas intramurales y subserosos en la fertilidad y después sopesar los riesgos a los que conlleva una miomectomía, como: síndrome adherencial, rotura uterina, fistulas uterinas, lesiones a órganos vecinos, cicatrices uterinas, sangrado transquirúrgico e hysterectomía, entre otros.

Este estudio se realizó con el propósito de dilucidar el verdadero efecto de los miomas intramurales y subserosos –que no afectan la cavidad uterina– en los resultados de los ciclos de reproducción asistida, así como determinar la implicación de éstos en los resultados perinatales, para obtener conclusiones acerca de la necesidad de la miomectomía previa a un ciclo de reproducción asistida.

## PACIENTES Y MÉTODO

### Selección de pacientes-ciclos

Se incluyeron todos los ciclos realizados desde la reapertura del programa de FIV/TE, de octubre de 1999 a diciembre del 2004. Los ciclos se analizaron de ma-

**Cuadro 1.** Datos generales de la población estudiada

Variable	Grupo de estudio (n = 65)	Grupo control (n = 366)	p
Edad*	35.7 ± 3.3	33.5 ± 3.8	< 0.001
<b>Duración de infertilidad</b>			
< 2 años	5 (7.7%)	24 (6.6%)	NS
2-5 años	13 (20%)	60 (16.4%)	NS
> 5 años	47 (72.3%)	282 (77%)	NS
<b>Tipo de infertilidad</b>			
Primaria	36 (55%)	184 (50.2%)	NS
Secundaria	29 (45%)	182 (49.8%)	NS
FSH basal*	6.0 ± 2.5	5.5 ± 2.4	NS

NS: no significativo.

p significativa < 0.05.

\* Media ± DE.

nera retrospectiva y únicamente se incluyeron los que culminaron con la transferencia de embriones.

Las indicaciones para FIV/TE incluyeron los siguientes diagnósticos: factor tuboperitoneal, endocrino-ovárico, masculino, de causa no determinada y mixto, cuando la pareja tenía más de un factor alterado. También se analizó la existencia o no de endometriosis, aunada a los factores antes mencionados. Su diagnóstico se dividió en: clase I-II o clase III-IV (cuadro 1).

Los ciclos incluidos se dividieron en dos grupos: grupo de estudio, ciclos realizados en pacientes con miomas, y grupo control, ciclos realizados en pacientes sin miomas.

#### Evaluación uterina

Como parte del protocolo de estudio de la pareja infértil en el Instituto se realizó histerosalpingografía y ultrasonido transvaginal a todas las pacientes. A las que se les detectó alguna anormalidad uterina se les realizó, además, histerosonografía. A todas las pacientes de este estudio se les efectuó histeroscopia de consultorio, como protocolo de estudio institucional antes de entrar a un ciclo de fertilización *in vitro*.

En todas las pacientes de este estudio el diagnóstico de miomatosis uterina se realizó mediante ultrasonido transvaginal, histerosonografía e histeroscopia.

Se registró el tipo de miomas (intramural o subseroso) y el tamaño en centímetros. La dimensión del mioma se determinó por el diámetro mayor del tumor, aunque siempre se midieron en sus diámetros longitudinal (mayor) y anteroposterior o perpendicular al diámetro mayor.

Si en la evaluación ultrasonográfica el mioma parecía estar en la proximidad de la cavidad endometrial (distorsionaba el contorno de la línea endometrial) o dentro de la cavidad a la paciente se le practicaban histerosonografía e histeroscopia, para realizar la evaluación exacta en cuanto a la localización del tumor.

A todas las pacientes con diagnóstico de miomas uterinos submucosos, es decir, en las que el tumor estaba dentro de la cavidad uterina (submucosos-intracavitarios) o que causaban distorsión de ésta se les realizó miomectomía histeroscópica antes de entrar a un ciclo de fertilización *in vitro*.

Si el mioma o los miomas eran intramurales o subserosos pasaban al ciclo de reproducción asistida (FIV).

Se consideraron miomas intramurales cuando éstos se encontraban dentro del espesor de la pared uterina o con algún componente subseroso, pero sin distorsionar la línea endometrial, mientras que fueron miomas subserosos sólo cuando el tumor se encontraba fuera del límite de la pared uterina o si más del 50% de su volumen protruía por fuera de la serosa uterina, como se ha descrito en la bibliografía.<sup>10</sup>

Se incluyeron en el estudio pacientes con antecedente de miomectomía por miomas submucosos, intramurales o subserosos.

#### Protocolo de estimulación ovárica

Debido a que los procedimientos de FIV/TE se realizan por ciclos, esto es, se hacen en las últimas dos semanas de cada mes, y para efecto de conseguir una fecha de menstruación similar de acuerdo con la edad se les receta un anovulatorio oral por un mínimo de 21 días a base de norgestrel 0.50 mg y etinilestradiol 0.05 mg en tableta (Ovral, lab. Wyeth Canada, St Laurent, Quebec).

A todas las pacientes se les administró el protocolo largo de agonistas de GnRH, acetato de leuprolide (Lucrin Solución Kit, lab. Abbott, France S.A., Saint-Remy-Sur-Avre, Francia), empezando con la administración subcutánea de 1 mg/día por un mínimo de siete días o hasta que la desensibilización hipofisiaria hubiera sido lograda, momento en el cual se disminuía la dosis del agonista a 0.5 mg/día y se iniciaba la administración de FSH recombinante (FSHr) en forma de folitropina alfa o beta (Gonal F, lab. Serono, Bari, Italia o Puregón, lab. Organon, Dublin, Irlanda) a una dosis de acuerdo con la edad: < 35 años: 300 UI/día, de 35 a 38 años: 375 UI/día, y > 38 años: 450 UI/día en aplicación subcutánea. Se realizó ultrasonido transvaginal basal con transductor multifrecuencia de 5 a 7.5 mHz con el modelo SI Sonoline 400 (Aloka, Japón) y medición de las concentraciones séricas de hormona folículo estimulante (FSH) y estradiol (E<sub>2</sub>) después de un mínimo de siete días de administración de acetato de leuprolide. En los casos en que las concentraciones séricas de FSH y E<sub>2</sub> fueron > 5 UI/mL y 80 pg/mL, respectivamente, el acetato de leuprolide se

continuó a la misma dosis durante 48 horas más y se repetían los estudios hasta que la desensibilización había sido lograda, momento en el que se iniciaba la administración de FSHr. Se realizó ultrasonido transvaginal cada 24 ó 48 horas a partir del octavo día del ciclo o sexto de estimulación ovárica.

Para establecer una correlación del crecimiento folicular con la maduración ovocitaria y vigilar la ausencia del pico prematuro de hormona luteinizante se realizó, en todas las pacientes, determinación sérica de LH y estradiol el día de aplicación de la inducción de la ovulación con hormona gonadotropina coriónica humana (hCG). Cuando se encontraron tres o más folículos  $\geq 18$  mm de diámetro y determinación sérica de  $E_2 > 500$  pg/mL se ordenó la aplicación de hCG urinaria a dosis de 10,000 UI ó 250 microgramos de hCG recombinante (hCGr) (Profasi, Serono, Bari, Italia u Ovidrel, Serono, Bari, Italia). La recuperación de los ovocitos se realizó por vía transvaginal, guiada por ultrasonido, 34 a 36 horas después de la aplicación de la hCG.

Los ovocitos se incubaron en medio de *Human Tubal Fluid* (HTF) complementado con suero sintético sustituto al 10% (Irvine Scientific, Santa Ana, CA) bajo aceite mineral (Squibb, México, DF), en cajas de cuatro pozos (Falcon, Becton Dickinson, NJ), a 37°C, en 5% de bióxido de carbono ( $CO_2$ ). Se inseminaron con aproximadamente 50,000 espermatozoides móviles por ovocito; se corroboró la fertilización 16 a 20 horas después mediante la identificación de dos pronúcleos. Una vez corroborada la fertilización, el cultivo de los pre-embiones se realizó en cajas de Petri (Falcon, Becton Dickinson, NJ), en gotas de 40 microlitros del mismo medio con aceite mineral, valorándose la segmentación cada 24 horas hasta la transferencia de los mismos.

La preparación del semen para la inseminación de los ovocitos se realizó mediante la técnica de dos gradientes de concentración *Isolate upper-lower* (Irvine Scientific, Santa Ana, CA) (gradientes de 40 y 90%, respectivamente). La muestra seminal se coloca, volumen a volumen, con *Human Tubal Fluid* complementado con suero sintético sustituto al 8.5% en los gradientes de *Isolate* y se centrifuga a 1,600 revoluciones por minuto (rpm) durante diez minutos, se retira el sobrenadante, luego se lava con centrifugado a 1,800 rpm durante

cinco minutos, se elimina el sobrenadante y se ajusta la muestra a 1 mL para obtener luego los espermatozoides del sobrenadante mediante la técnica de *swim-up*.

La transferencia de los embriones se realizó 72 horas después de la recuperación ovocitaria, con un catéter de Frydman (laboratoire C.C.D, París, Francia) o de Asch (Cook Ireland LTD, Spencer, IN).

El soporte de la fase lútea se dio a partir del día de la recuperación de los ovocitos, mediante la administración de progesterona vaginal en gel a dosis de 270 mg/día (Crinone al 9%, Serono, Bari, Italia) o parenteral mediante la aplicación intramuscular a dosis de 50 mg/día (Cuerpo Amarillo Fuerte, Hormona, México). Se prescribió 17 $\beta$ -estradiol (Primogyn, Schering, Colombia) a dosis de 2, 4 ó 6 mg/día cuando las concentraciones séricas de estradiol en el día siete postransferencia eran de 100 a 150, de 50 a 100 ó < 50 pg/mL, respectivamente. No se administró  $E^2$  cuando las concentraciones séricas fueron mayores de 150 pg/mL.

#### Análisis de hormonas

Las concentraciones séricas de FSH, hormona luteinizante,  $E_2$ , progesterona (P4), unidad beta de hCG (b-hCG) se determinaron mediante ensayo de inmunoquimioluminiscencia ACS:180 (Automate Chemiluminescence System, Bayer Corp., NY), con coeficientes de variación intra e interensayo de 1.81 a 0.78, 0.37 a 0.30, 1.78 a 6.59, 4.27 a 0.62 y 2.33 a 4.21% para la FSH, LH, E2, P4 y b-hCG, respectivamente.

#### Análisis estadístico

Se calculó la regresión logística múltiple para derivar la razón de momios de los resultados de los ciclos de FIV asociados con miomatosis uterinas o en los cuales la miomatosis tenía ingerencia, y para calcular los índices de confianza del 95%. Se realizó un control por edad, número de folículos desarrollados y de ovocitos recuperados, para así determinar la verdadera influencia de los miomas en las tasas de implantación y embarazo mientras se controlaban algunas variables de confusión.

También se calculó la corrección de la edad, el número de folículos desarrollados y el número de ovocitos recuperados en la tasa de implantación y de embarazo mediante la correlación de Pearson.

Se utilizaron las pruebas de la ji al cuadrado y la exacta de Fisher para analizar la relación de los dos grupos (con y sin miomas) con la existencia o no de embarazo, así como para analizar los miomas por su localización y la tasa de embarazo. Se utilizó la prueba de ANOVA factorial para el análisis combinado de la relación del tipo de miomas con la tasa de implantación.

La prueba de la t de Student se aplicó para establecer cualquier diferencia en el promedio entre los dos grupos con respecto a la edad, número de días de estimulación, dosis de FSH usada, número de folículos desarrollados, número de folículos maduros y número de ovocitos recuperados y fertilizados. Los resultados se reportan como promedios  $\pm$  DE, considerando una  $p < 0.05$  como estadísticamente significativa.

## RESULTADOS

Se incluyeron 431 ciclos realizados en 364 pacientes que se dividieron en dos grupos: 366 ciclos en el grupo control (pacientes sin miomas) y 65 ciclos en el grupo de estudio (pacientes con miomas-intramurales o subserosos).

La edad promedio del grupo de estudio fue de  $35.7 \pm 3.3$  versus  $33.5 \pm 3.8$  años para el grupo control; se encontró diferencia estadísticamente significativa de  $p < 0.001$ .

El tipo de infertilidad (primaria o secundaria), la duración de la infertilidad, la FSH basal y la causa de infertilidad (factor alterado) fueron similares entre los dos grupos (cuadros 1 y 2). El 51% de las pacientes del

**Cuadro 2.** Causas de infertilidad por factores

Factor alterado	Grupo de estudio <i>n</i> = 65 (%)	Grupo control <i>n</i> = 366 (%)	<i>p</i>
Tuboperitoneal	41 (63)	225 (61.4)	NS
Endocrino ovárico	0	9 (2.4)	NS
Masculino	1 (1.5)	7 (1.9)	NS
No identificado	9 (13.8)	37 (10.1)	NS
Mixto	14 (21.5)	88 (24)	NS
<b>Endometriosis*</b>			
Mínima-leve	10 (15.3)	56 (15.3)	NS
Moderada-severa	7 (10.7)	33 (9)	NS

NS: no significativo.

\* Las pacientes con endometriosis están incluidas en el factor tuboperitoneal.

**Cuadro 3.** Perfil de estimulación ovárica y resultados de la FIV

	Grupo de estudio <i>n</i> = 65 (%)	Grupo control <i>n</i> = 366 (%)	<i>p</i>
Dosis de FSH (UI)	$3,838 \pm 1,058$	$3,605 \pm 1,060$	NS
Días de estimulación	$10.4 \pm 1.5$	$10.3 \pm 1.6$	NS
<b>Número de folículos</b>			
Total	$13.8 \pm 6.9$	$15.1 \pm 7.5$	NS
Maduros (> 18 mm)	$6.7 \pm 3.4$	$6.8 \pm 3.7$	NS
<b>Ovocitos recuperados</b>			
Total	$8 \pm 4.8$	$9.7 \pm 6$	0.027
Fertilizados	$5.1 \pm 3.9$	$6.1 \pm 4.8$	NS
<b>Número de embriones transferidos</b>			
Tasa de fertilización	62.7%	64%	NS
Tasa de implantación	33.8%	35.6%	NS
Tasa de embarazo	20%	23.2%	NS

NS: no significativo.

$p < 0.05$  significativa.

estudio tenía infertilidad primaria y 76.3% infertilidad mayor de cinco años de evolución, que se reflejó al dividir a la población estudiada en los dos grupos (cuadro 1).

Asimismo, la principal causa de infertilidad en ambos grupos fue el factor tuboperitoneal alterado. Por lo que se refiere a los resultados de la hiperestimulación ovárica controlada no se observó diferencia significativa entre los grupos respecto a los días de estimulación, la dosis total de gonadotropinas utilizadas, número total de folículos desarrollados, número de folículos maduros, número de ovocitos fertilizados ni número de embriones transferidos. Sin embargo, sí se observó diferencia estadísticamente significativa en el número de ovocitos capturados,  $8.0 \pm 4.8$  y  $9.7 \pm 6.0$  para los grupos de estudio y control, respectivamente ( $p < 0.05$ ) (cuadro 3).

Las tasas de fertilización e implantación en el grupo de estudio fueron del 62.7 y 33.8%, respectivamente, comparadas con 64.3 y 35.6% en el grupo control; no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los grupos ( $p > 0.05$ ) (cuadro 3).

De los 366 ciclos realizados en pacientes sin miomas en 85 se logró el embarazo y de los 65 ciclos realizados en pacientes con miomas 13 consiguieron embarazarse, por lo cual la tasa de embarazo para el grupo control fue del 23.2% (85/366) y para el grupo de estudio del 20.0% (13/65); no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los grupos (prueba exacta de Fisher,  $p = 0.632$ ).

Los datos descriptivos de los miomas en el grupo de estudio se aprecian en el cuadro 4. El número de miomas varió entre uno y cuatro por paciente, con promedio de 1.6 miomas; en 38.5% de las pacientes se encontraron entre dos y cuatro miomas. En 58.5% de las pacientes los miomas eran intramurales, en 13.8% subserosos y 27.7% de éstas tenían ambos tipos: intramurales y subserosos. El 56.9% de las pacientes tenía miomas de 2 a 5 cm y sólo una paciente tenía un mioma  $> 5$  cm; así pues, 98.5% de las pacientes tenía miomas hasta de 5 cm. La tasa de implantación en las pacientes con miomas intramurales fue de 36.5% y en las que tenían miomas de localización mixta de 25%. En 76.9% de las embarazadas los miomas eran de localización intramural (cuadro 4).

Para establecer con mayor claridad la influencia real de los miomas en los resultados del tratamiento de FIV se realizó un análisis de regresión logística múltiple controlando las variables de edad, número de folículos desarrollados y número de ovocitos fertilizados.

El análisis de regresión logística demostró que el factor más significativo con respecto al éxito del tratamiento (ciclo de FIV) fue la edad (RM 1.46,  $p < 0.05$ , IC 0.68-3.1); asimismo, al hacer la corrección de edad en la tasa de embarazo, mediante el análisis de correlación de Pearson, se encontró que después de controlar la edad, la relación o influencia de los miomas en la tasa de embarazo no era significativa ( $p = 0.700$ ).

**Cuadro 4.** Descripción del grupo con miomas

	Grupo de estudio <i>n</i> = 65 (%)
<b>Número de miomas</b>	
1	40 (61.5)
2	14 (21.5)
3	8 (12.3)
4	3 (4.7)
<b>Tipo de miomas</b>	
Intramurales	38 (58.5)
Subserosos	9 (13.8)
Mixtos	18 (27.7)
<b>Tamaño de los miomas</b>	
< 2 cm	27 (42.1)
2-5 cm	37 (56.9)
> 5 cm	1 (1.5)
<b>Tasa de implantación por tipo de mioma</b>	
Intramural	10 (36.5)
Subseroso	0
Mixto	3 (25)

La regresión logística de la tasa de implantación entre miomas y edad demostró a la edad y no a los miomas como única variable que influye en la tasa de implantación,  $p = 0.032$  ( $p < 0.05$ ), mientras que para los miomas arrojó una  $p = 0.457$ . La regresión logística de la tasa de embarazo entre miomas, número de folículos desarrollados y número de ovocitos no demostró que los miomas estuvieran relacionados o tuvieran influencia en la tasa de embarazo. Al hacer la corrección mediante correlación de Pearson, controlando las mismas variables, no se encontró una relación de los miomas con la tasa de embarazo ( $p = 0.306$  y  $p = 0.484$ , respectivamente), es decir, no hubo significado estadístico.

**Cuadro 5.** Resultados perinatales

Resultado	Grupo de estudio (n = 65)	Grupo control (n = 366)	p
Núm. de embarazos (%)	13 (20)	85 (23.2)	NS
Del total de embarazos (%)			
Nacidos vivos	6 (46.1)	50 (58.8)	NS
Término	6 (46.1)	29 (34.1)	NS
Pretérmino	0	21 (24.7)	NS
Abortos	6 (46.1)	25 (29.4)	NS
Embarazos ectópicos	0	4 (4.7)	NS
Óbito	0	3 (3.5)	NS
Pacientes perdidas en seguimiento*	1 (7.6)	3 (3.5)	NS
Embarazos múltiples**	2 (15)	25 (29.4)	NS

NS: no significativo.

\* Las pacientes perdidas en el seguimiento no se tomaron en cuenta para el resultado perinatal.

\*\* Los embarazos múltiples se incluyen de acuerdo con el resultado obtenido.

La interpretación de este análisis demuestra que la edad  $\geq 39$  años estuvo independientemente asociada, de manera significativa, con la marcada reducción de la probabilidad de conseguir embarazo después de un ciclo de FIV por un factor de 0.46.

Por lo que se refiere a los resultados perinatales (cuadro 5) se encontró una tasa de aborto del 46.1 y del 29.4% en el grupo de estudio y control, respectivamente. De las 13 pacientes embarazadas en el grupo de estudio seis tuvieron embarazos con nacimientos de término (46.1%) y ninguna con nacimiento pretérmino. De las 85 pacientes embarazadas en el grupo control, 29 (34.1%) tuvieron embarazo con nacimiento de término y 21 (24.7%) con nacimiento pretérmino. A una paciente del grupo de estudio y a tres del grupo control no se les dio seguimiento completo.

## DISCUSIÓN

El objetivo de este trabajo fue evaluar y comparar los ciclos de FIV/TE realizados en mujeres con miomas intramurales y subserosos sin afectación de la cavidad uterina *versus* mujeres sin miomas, así como analizar sus resultados perinatales.

En las mujeres en edad reproductiva los miomas uterinos tienen prevalencia elevada, que se incrementa conforme avanza la edad.<sup>11</sup> En este estudio se diagnosticaron miomas en 15% de la población, similar al 17% encontrado por otros autores.<sup>1,12</sup> De acuerdo con su localización y tamaño los miomas

pueden tener diferente comportamiento y repercusión. La asociación con infertilidad, aunque parece indiscutible, no es muy clara en todos los casos, donde puede ser una enfermedad coexistente y no etiopatogénicamente subyacente.

No existe duda alguna que la fertilidad va declinando con la edad, en un promedio de 10% cada año. La edad es un fuerte factor de predicción independiente para el embarazo y es un importante factor de confusión en la relación de los miomas y en los resultados de FIV.<sup>13</sup> De acuerdo con lo encontrado en este trabajo, la edad en el grupo de estudio fue dos años mayor (35.7) que en el grupo control (33.5); esta diferencia es estadísticamente significativa ( $p = 0.001$ ) y similar a la encontrada en otros estudios.<sup>13,14</sup> Lo anterior se explica por el aumento de la prevalencia de los miomas con la edad. Con el propósito de excluir los efectos de las variables de confusión se aplicó un análisis de regresión logística, controlando la edad, el número de folículos y el número de ovocitos recuperados.

Existen estudios con resultados conflictivos, debido principalmente a que hay sesgos diagnósticos en la inclusión y comparación de resultados, al incluir pacientes con miomas de diferentes tamaños y localización y comparar resultados entre ellas.

El tamaño de los miomas es importante al momento de analizar los resultados obtenidos y, más aún, al compararlos con los de otros autores, ya que éste es uno de los sesgos observados con mayor frecuencia al analizar las tasas de embarazo y al momento de sacar

conclusiones en cuanto a la necesidad de la miomectomía previa a un ciclo de FIV.

Hart y sus colaboradores,<sup>14</sup> así como Stovall y su equipo<sup>15</sup> analizaron grupos de pacientes con miomas de 1.4 a 5 cm y encontraron tasas de embarazo significativamente menores en esas pacientes al compararlas con los grupos controles. Sin embargo, otros autores<sup>12,13</sup> compararon pacientes con miomas de 1 a 4 cm y no encontraron diferencias significativas entre los grupos, lo que concuerda con los resultados de este estudio.

Ramzy y sus colaboradores<sup>3</sup> estudiaron pacientes con miomas hasta de 7 cm y no encontraron diferencia entre los grupos; reportaron una tasa de embarazo de 38 vs 33% en pacientes con y sin miomas. Asimismo, los resultados de otros autores,<sup>12</sup> al comparar grupos con miomas mayores de 5 cm, apuntan a menores tasas de embarazo e implantación. En este trabajo se compararon dos grupos de pacientes con miomas mayores y menores de 4 cm, y se encontraron tasas de embarazo de 29 versus 51%, respectivamente. El mayor porcentaje de mujeres tenía miomas de diámetro entre 2 y 5 cm, similar a otros estudios. En este grupo de pacientes es donde existe la mayor controversia con respecto a la influencia de los miomas en las tasas de embarazo y a la necesidad de la miomectomía previa a un ciclo de FIV.

En este estudio las tasas de fertilización, implantación y embarazo fueron similares entre ambos grupos; no se encontraron diferencias significativas y fueron similares y comparables a las encontradas por otros autores. Fahri y sus colaboradores<sup>16</sup> compararon los resultados de 141 ciclos de FIV/TE en mujeres con miomas con un grupo control de 127 ciclos de mujeres pareadas por edad. Dicho autor reportó un efecto dañino en las tasas de embarazo e implantación en el grupo de mujeres con distorsión de la cavidad endometrial en comparación con las que tenían miomas sin afectación de la misma. De igual forma, reportó tasas de embarazo similares (22.1 vs 25%) entre los grupos con miomas sin afectación de la cavidad y el grupo control sin miomas, que es comparable con lo encontrado en este estudio y muy similar con lo observado en otro estudio,<sup>12</sup> donde reportan tasas de embarazo del 48 y 45% en los grupos de estudio y control, respectivamente.

En un estudio retrospectivo,<sup>4</sup> con pacientes menores de 40 años, divididas por la existencia o no de miomas intramurales, se encontraron tasas de embarazo del 52.9 vs 61.9%, similar a los resultados de este estudio, ya que no se encontró diferencia significativa entre los grupos. En ese mismo estudio los autores sí encontraron diferencia significativa en la tasa de implantación (21 vs 33%), a diferencia de lo observado en este estudio. En un estudio prospectivo<sup>17</sup> se incluyeron 61 pacientes con miomas intramurales menores de 5 cm y las compararon con un grupo control sin miomas y pareadas por edad. Se encontró menor tasa de embarazo clínico (34 vs 47%), una tasa de aborto del 33 vs 20% y una tasa de nacidos vivos del 22 vs 33%; sin embargo, no hubo diferencia estadísticamente significativa entre los grupos. En este estudio las tasas de nacidos vivos fueron del 46.1 y 58.8% en los grupos de estudio y control, respectivamente; fueron superiores a las reportadas por otros autores.<sup>12,17</sup>

En un metaanálisis de aproximadamente 46 estudios<sup>18</sup> se reportó una tasa de embarazo del 9% en pacientes con miomas y distorsión de la cavidad endometrial, del 33.3% en pacientes con miomatosis sin hallazgo de distorsión y del 40.4% en los controles; esto es similar a lo reportado por Pritts.<sup>5</sup> Asimismo, al comparar pacientes en las cuales los miomas no distorsionaban la cavidad uterina sólo se detectó una tendencia a manifestar menores tasas en los grupos de estudio, pero no resultaban estadísticamente significativas, comparable con lo encontrado en este estudio.

Existen estudios donde el efecto de los miomas en los resultados de FIV/TE difieren de los observados en este trabajo. En un trabajo prospectivo,<sup>14</sup> donde se incluyeron pacientes con miomas que no afectaban la cavidad endometrial y donde se valoraba el efecto de éstos en los ciclos de reproducción asistida (FIV-TE/ICSI), se estudiaron 106 mujeres con miomas intramurales menores de 5 cm de diámetro y las compararon con un grupo control de 434 mujeres. Las tasas de embarazo, implantación y embarazo en curso fueron significativamente menores en el grupo de estudio: 23, 11.9 y 15.1%, respectivamente, versus 34, 20 y 28% en el grupo control. El autor incluyó pacientes con antecedente de miomectomía y calculó la regresión logística controlando la edad, al igual que en este estudio; demostró que los miomas fueron una de las

variables significativas que afectan la probabilidad de embarazo, aun cuando se controla la edad (RM 0.46, IC 0.24-0.88;  $p = 0.019$ ). Otros autores<sup>15,19</sup> han encontrado que los miomas afectan de manera significativa las tasas de embarazo en comparación con un grupo control sin miomas. Lo anterior contrasta con lo encontrado en este estudio, donde después de aplicar la regresión logística de la tasa de embarazo entre miomas y edad, y aplicar la corrección por edad se demostró que los miomas no tenían un efecto en la tasa de embarazo, pero sí la edad (RM 0.46,  $p = 0.56$  para los miomas y  $p = 0.019$  para la edad).

En este estudio las tasas de implantación y embarazo no alcanzaron diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de estudio y control, aunque sí se observó mayor tasa de aborto en el grupo de estudio que en el control, 46.1 vs 29.4%, respectivamente. Lo anterior es similar a lo reportado por Check y sus colaboradores,<sup>17</sup> quienes muestran tasas del 33.3 y 20.7% en las pacientes con y sin miomas. Otros autores<sup>12,13</sup> reportan resultados similares. La mayor tasa de aborto en este estudio, aunque comparable, quizás pueda explicarse por la elevada incidencia de embarazos gemelares en la unidad de reproducción asistida de este hospital, a pesar de realizar transferencia hasta de cuatro embriones por paciente.

En este estudio se encontró una tasa de nacidos vivos del 46.1 vs 58.8% en los grupos de estudio y control, respectivamente; no hubo significado estadístico y fue comparable con la tasa informada por otros autores,<sup>12,17</sup> quienes reportan 31.5 vs 32% y 22.9 vs 37.7%, respectivamente. Si bien éstos muestran menores tasas que en este estudio logran mayor tasa en el grupo control, sin alcanzar diferencia significativa. Otros autores<sup>7</sup> logran tasas del 49 vs 57.5%, muy similares a las reportadas en este estudio, mientras que otros reportan tasas mayores.<sup>13</sup>

En este estudio se dio seguimiento a todas las pacientes embarazadas para ver el efecto de los miomas en los resultados perinatales más importantes, como: tasa de nacidos vivos, tasa de nacimientos de término y pretérmino, tasa de embarazos únicos y múltiples y tasa de embarazo ectópico.

A la fecha no existen trabajos que investiguen los resultados perinatales de los grupos de estudio y control, lo cual es muy importante, ya que si bien es cierto que parece no haber diferencia significativa en la ma-

yor parte de los estudios, incluyendo éste, en cuanto a las tasas de embarazo e implantación en miomas de hasta 5 cm, no existe la seguridad del buen resultado perinatal que pueda obtenerse. Además, a partir de estos resultados, el clínico puede saber si realiza o no una miomectomía previa a un ciclo de FIV.

En este estudio la tasa de embarazo de término y pretérmino fue del 46.1 vs 34.1% y del 0 vs 24.7% en los grupos de estudio y control, respectivamente. Además, la tasa de embarazo múltiple fue del 15 vs 29.4%. Oliveira y sus colaboradores<sup>12</sup> encontraron tasas de embarazo de término y pretérmino del 52.1 vs 55% y del 13.6 vs 15.4% en los grupos de estudio y control, respectivamente, y una tasa de embarazo múltiple del 35 vs 37%; todas éstas son comparables con las tasas de este estudio.

La tasa de embarazo ectópico fue del 0 vs 4.7% en los grupos de estudio y control, similar a la reportada por otros autores.<sup>13,17</sup>

Tres embarazos en el grupo control terminaron con productos óbitos, dos de ellos correspondieron a embarazos múltiples (doble y cuádruple) y uno a producto único.

Se ha propuesto realizar la miomectomía profiláctica antes de la FIV para mejorar los resultados. En el caso de los miomas que interfieren con la cavidad uterina la cirugía ha demostrado ser efectiva; después de la miomectomía se han reportado tasas de embarazo similares a las encontradas en pacientes sin miomas.<sup>20,21,22</sup> Otros autores<sup>18,23,24</sup> reportan tasas de embarazo después de la miomectomía histeroscópica hasta del 45% y después de la miomectomía por laparoscopia o laparotomía hasta del 45%. Sin embargo, los estudios de su metaanálisis (46 en total) incluían pacientes con componente submucoso y no todas las tasas reportadas se debieron a ciclos de reproducción asistida.

Aunque no son concluyentes, la mayor parte de los trabajos que evalúan la miomectomía de tumores que no interfieren con la cavidad uterina y las tasas de embarazo logradas después de ésta, reportan tasas favorables de embarazo, con rangos entre 9.6 y 76.9%, con un promedio de 49%. A partir de los resultados de este estudio no pueden sacarse conclusiones acerca de la necesidad de la miomectomía antes de un ciclo de FIV, pero sí puede inferirse que al menos con miomas intramurales y subserosos de hasta 5 cm las tasas de

embarazo son similares entre los grupos de estudio y control.

Con los resultados perinatales obtenidos los miomas no parecen influir en la tasa de nacidos vivos, en la consecución de embarazos gemelares o en los nacimientos pretermino. La tasa de aborto fue elevada en este grupo de estudio, sin lograr significado estadístico.

Debido al tamaño de la muestra en este estudio sería conveniente ampliar los grupos, para poder sacar conclusiones más precisas de la influencia en los resultados perinatales y poder, quizás, emitir con más propiedad un consejo acerca de la necesidad de la miomectomía antes de un ciclo de FIV.

## CONCLUSIONES

Los miomas intramurales y subserosos, hasta de 5 cm, no influyen en la tasa de embarazo en los ciclos de FIV. Asimismo, los resultados perinatales no están influidos por la existencia de este tipo de miomas.

A la fecha no hay pruebas consistentes que avalen realizar una miomectomía profiláctica previa a los ciclos de FIV en las mujeres donde estos tumores no distorsionen la cavidad endometrial. En los casos de miomas mayores de 5 cm o que por su número, tamaño o localización puedan tener un impacto perjudicial en la salud de la paciente es necesario hacer una recomendación individualizada.

## REFERENCIAS

1. Verkauf BS. Myomectomy for fertility enhancement and preservation. *Fertil Steril* 1992;58:1-15.
2. Martin D. Myomata and infertility. *Curr Womens Health Rep* 2003;3:384-8.
3. Ramzy AM, Sattar M, Amin Y, et al. Uterine myomata and outcome of assisted reproduction. *Hum Reprod* 1998;13:198-202.
4. Surrey E. Impact of intramural leiomyomata on *in-vitro* fertilization-embryo transfer cycle outcome. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003;15:239-42.
5. Pritts E. Fibroids and infertility: a systematic review of the evidence. *Obstet Gynecol Surv* 2001;56:483-91.
6. Bernard G, Darai E, Poncelet C. Fertility after hysteroscopic myomectomy: effect of intramural myomas associated. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;88:85-90.
7. Surrey ES, Lietz AK, Schoolcraft WB. Impact of intramural leiomyomata in patients with a normal endometrial cavity on *in vitro* fertilization-embryo transfer cycle outcome. *Fertil Steril* 2001;75:405-10.
8. Jun SH, Ginsburg ES, Racowsky C, Wise LA, Hornstein M. Uterine leiomyomas and their effect on *in vitro* fertilization outcome: a retrospective study. *J Assist Reprod Genet* 2001;18:139-43.
9. Brosens J, Campo R, Gordts S, Brosens I. Submucous and outer myometrium leiomyomas are two distinct clinical entities. *Fertil Steril* 2003;79:1452-4.
10. Li TC, Mortimer R, Cooke CD. Myomectomy: a retrospective study to examine reproductive performance before and after surgery. *Hum Reprod* 1999;14:1735-40.
11. Wallach EE, Zucar HA. Reproductive medicine and surgery. St. Louis: Plenum medical, 1995.
12. Oliveira FG, Abdelmassih VG, Diamond MP, Dozortsev D, et al. Impact of subserosal and intramural uterine fibroids that do not distort the endometrial cavity on the outcome of *in vitro* fertilization-intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2004;81:582-7.
13. Sunny HJ, Ginsburg ES, Racowsky C, Wise LA, Hornstein MD. Uterine leiomyomas and their effect on *in vitro* fertilization outcome: a retrospective study. *J Assist Reprod Genet* 2001;18:139-43.
14. Hart R, Khalaf Y, Yeong C, Seed P, et al. A prospective controlled study of the effect of intramural uterine fibroids on the outcomes of assisted conception. *Hum Reprod* 2001;16:241-7.
15. Stovall DW, Parrish SB, Van Voorhis BJ, Sparks AE, Syrop CH. Uterine leiomyomas reduce the efficacy of assisted reproduction cycles: results of a matched follow-up study. *Hum Reprod* 1998;13:192-7.
16. Fahri J, Ashkenazi J, Feldberg D, Dicker D, et al. Effect of uterine leiomyomata on the results of *in vitro* fertilization treatment. *Hum Reprod* 1995;10:2576-8.
17. Check JH, Choe JK, Lee G, Dietterich C. The effect on IVF outcome of small intramural fibroids not compressing the uterine cavity as determined by a prospective matched control study. *Hum Reprod* 2003;17:1244-8.
18. Donnez J, Jandoul P. What are the implications of myomas on fertility? A need for debate? *Hum Reprod* 2002;17:1424-30.
19. Eldar-Geva T, Meagher S, Healy DL, MacLachlan V, Breheny SW. Effect of intramural, subserosal and submucosal uterine fibroids on the outcome of assisted reproductive technology treatment. *Fertil Steril* 1998;70:687-91.
20. Surrey ES, Minjarez DA, Stevens JM, Schoolcraft WB. Effect of myomectomy on the outcome of assisted reproductive technologies. *Fertil Steril* 2005;83:1473-9.
21. Dubuisson JB, Chapron C, Chavet X, Gregorakis SS. Fertility after laparoscopic myomectomy of large intramural myomas. Preliminary results. *Hum Reprod* 1996;11:518-22.
22. Rosenfeld DL. Abdominal myomectomy for otherwise unexplained infertility. *Fertil Steril* 1986;46:328-30.
23. Christman GM. Uterine leiomyomas: options and choices. *Semin Reprod Med* 2004;22:81-82.
24. Hart R. Unexplained infertility, endometriosis, and fibroids. *BMJ* 2003;327:721-4.