



## Miomatosis uterina: implicaciones en salud reproductiva

Hernández-Valencia M,<sup>1</sup> Valerio-Castro E,<sup>2</sup> Tercero-Valdez-Zúñiga CL,<sup>3</sup> Barrón-Vallejo J,<sup>4</sup> Luna-Rojas RM<sup>5</sup>

### Resumen

**OBJETIVO:** dar a conocer a los ginecoobstetras un documento donde pueda consultarse, a la luz de los estudios más recientes y con la mejor evidencia en la fisiopatología, prevalencia y significado clínico de los miomas uterinos, así como la mejor evidencia posible acerca de las diversas modalidades de tratamiento.

**METODOLOGÍA:** estudio retrospectivo efectuado por los miembros del Comité de expertos de la Asociación Mexicana de Medicina de la Reproducción, empleando los artículos publicados entre los años 2000 a 2016 en Pubmed y que en el resumen contuvieran los MeSH: *leiomyomatosis uterus*, *leiomyoma*, *leiomyomatosis uterine*, *leiomyomatosis uterine in pregnancy*. La calidad de la evidencia y la formulación de las recomendaciones se realizaron con la metodología establecida por el sistema GRADE.

**RESULTADOS:** se incluyeron 97 artículos en los que se encontró que la prevalencia en mujeres en edad reproductiva es variable, según la edad (20 a 80%). En la mayoría el diagnóstico se establece entre los 35 y 54 años. Para el tratamiento existen varias opciones con distintos porcentajes de eficacia.

**CONCLUSIONES:** queda de manifiesto la evidencia de la eficacia de varios medicamentos indicados para el control de los síntomas y para mejorar la calidad de vida de las pacientes. En la comparación entre acetato de leuprolide y acetato de ulipristal no se encontraron que originaran síntomas vasomotores, ni disminuyeran la masa ósea. En relación con el último se vislumbra la posibilidad de evitar la cirugía, aunque aún se requiere más investigación a este respecto.

**PALABRAS CLAVE:** miomas, miomatosis uterina, leiomiomas, leiomiomatosis uterina, miomas y embarazo, sangrado uterino anormal.

<sup>1</sup> Ginecoobstetra con especialidad en Ginecología-Endocrinológica, investigador titular IMSS-Conacyt, Unidad de Investigación en Enfermedades Endocrinas, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México.

<sup>2</sup> Ginecoobstetra, Escuela Médico Militar y Escuela Militar de Graduados de Sanidad, profesor en la Escuela de Medicina del ITESM, Campus Ciudad de México.

<sup>3</sup> Ginecoobstetra con especialidad en Biología de la Reproducción Humana, Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, Ciudad de México.

<sup>4</sup> Ginecoobstetra con especialidad en Biología de la Reproducción Humana, Servicios Médicos de PEMEX, Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, Ciudad de México.

<sup>5</sup> Ginecoobstetra con especialidad en Biología de la Reproducción Humana, Hospital San José, Instituto Tecnológico de Estudios Superiores de Monterrey, Monterrey, NL, México.

**Recibido:** marzo 2016

**Aceptado:** junio 2016

### Correspondencia

Marcelino Hernández Valencia

### Este artículo debe citarse como

Hernández-Valencia M, Valerio-Castro E, Tercero-Valdez-Zúñiga CL, Barrón-Vallejo J, Luna-Rojas RM. Miomatosis uterina: implicaciones en salud reproductiva. Ginecol Obstet Mex 2017 sept;85(9):611-633.

Ginecol Obstet Mex. 2017 Sep;85(9):611-633.

## Uterine myomatosis: Implications on reproductive health

Hernández-Valencia M,<sup>1</sup> Valerio-Castro E,<sup>2</sup> Tercero-Valdez-Zúñiga CL,<sup>3</sup> Barrón-Vallejo J,<sup>4</sup> Luna-Rojas RM<sup>5</sup>

### Abstract

**OBJECTIVE:** To make known to the gynecological obstetricians a document where they can be consulted, in the light of the most recent

studies and with the best evidence on the pathophysiology, prevalence and clinical significance of uterine fibroids, as well as the best possible evidence about the various treatment modalities.

**METODOLOGY:** A retrospective study carried out by the members of the Committee of experts of the Mexican Association of Reproductive Medicine, using the articles published between 2000 and 2016 in Pubmed and that in the abstract contained MeSH: leiomyomatosis uterus, leiomyoma, Leiomyomatosis uterine, leiomyomatosis uterine in pregnancy. The quality of the evidence and the formulation of the recommendations were made using the methodology established by the GRADE system.

**RESULTS:** 97 articles were included in which the prevalence was found to be variable, according to age (20 to 80%) in women of reproductive age. In most, the diagnosis is established between 35 and 54 years. There are several treatment options with different percentages of effectiveness.

**CONCLUSIONS:** Evidence of the efficacy of several medications indicated for the control of symptoms and to improve the quality of life of the patients is evident. In the comparison between leuprolide acetate and ulipristal acetate, they were not found to cause vasomotor symptoms or to decrease bone mass. Regarding the latter, the possibility of avoiding surgery is envisaged, although more research is still needed in this regard.

**KEYWORDS:** Fibroids; Uterine miomatosis; Leiomyomas; Uterine leiomiomatosis; Fibroids and pregnancy; Abnormal uterine bleeding

<sup>1</sup> Ginecoobstetra con especialidad en Ginecología-Endocrinológica, investigador titular IMSS-Conacyt, Unidad de Investigación en Enfermedades Endocrinas, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México.

<sup>2</sup> Ginecoobstetra, Escuela Médico Militar y Escuela Militar de Graduados de Sanidad, profesor en la Escuela de Medicina del ITESM, Campus Ciudad de México.

<sup>3</sup> Ginecoobstetra con especialidad en Biología de la Reproducción Humana, Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, Ciudad de México.

<sup>4</sup> Ginecoobstetra con especialidad en Biología de la Reproducción Humana, Servicios Médicos de PEMEX, Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, Ciudad de México.

<sup>5</sup> Ginecoobstetra con especialidad en Biología de la Reproducción Humana, Hospital San José, Instituto Tecnológico de Estudios Superiores de Monterrey, Monterrey, NL, México.

#### Correspondence

Marcelino Hernández Valencia

## ANTECEDENTES

Los fibromas uterinos, también conocidos como leiomiomas o miomas, son los tumores uterinos benignos más comunes.<sup>1</sup> Están constituidos de matriz extracelular, colágeno, fibronectina y proteoglicanos. Aparecen en 60% de las mujeres antes de los 40 años de edad, y en 80% de las mujeres antes de los 50 años de edad, y pueden ocasionar infertilidad en 2-3%.<sup>2</sup> En 30% de los casos causan hemorragia uterina anormal, dolor pélvico y otros síntomas que pueden afectar la calidad de vida de las pacientes.<sup>1,3,4</sup> Los miomas también son causa de anemia, infertilidad, subfertilidad, alteración en la implantación embrionaria, pérdida gestacional recurrente, parto pretérmino e incontinencia urinaria.<sup>2,4,5</sup>

La miomatosis uterina es la anomalía benigna más frecuente de las enfermedades del útero y su transformación en maligna es excepcional. La prevalencia depende de la edad y la raza; va de 5 a 65%, de ahí que sea una de las principales causas de consulta ginecológica. Los miomas son tumores sólidos que derivan del miometrio, en su estudio histológico puede apreciarse una abundante matriz extracelular rodeada de una fina pseudocápsula de tejido conectivo y fibras musculares comprimidas de fibronectina y proteoglicanos. Pueden ser únicos o múltiples y el mecanismo de su crecimiento no está del todo entendido; sin embargo, están descritos los componentes cromosómicos XX normales, con traslocaciones de los cromosomas 12 y 14, con afectación del gen HMA2 y HMGA1, con origen



en el cromosoma 6.<sup>5</sup> Lo que está claro es que se consideran hormono-dependientes.

El propósito de esta revisión crítica es establecer las mejores opciones de tratamiento farmacológico y quirúrgico para pacientes con miomatosis en edad reproductiva, según sus diversos sitios de presentación.

## EPIDEMIOLOGÍA

Se estima que 60% de las mujeres llegan a tener miomatosis a lo largo de la vida, con mayor incidencia en la quinta década de la vida, incluso en 70% de la población femenina.<sup>6</sup>

Las mujeres con síntomas atribuidos a los miomas uterinos pueden tener manifestaciones clínicas que abarcan tres aspectos importantes:

1. *Sangrado uterino* en 60%, que en muchos casos no tiene relación con el tamaño o número de miomas. Puede ser muy abundante y afectar la calidad de vida como consecuencia de la necesidad de cambios frecuentes de toallas, incluso puede llevar a la anemia severa que amerite hospitalización para transfusión sanguínea.
2. *Dolor pélvico* puede ser por efecto de compresión en 25% de los casos; la masa del mioma puede ejercer presión sobre los órganos adyacentes, y el crecimiento acelerado hace que no reaccionen a medidas habituales y analgésicos, por esto en muchas ocasiones la mujer ve limitadas sus actividades diarias y laborales. Los estudios de seguimiento mediante resonancia magnética han demostrado un crecimiento de 9% en relación con su tamaño inicial por cada seis meses de evolución, sobre todo en pacientes alrededor de los 35 años de edad *versus* las mujeres de 45 años en quienes el crecimiento es menor.<sup>6</sup>

3. *Dificultades para la concepción* en 15%, con incremento en la tasa de abortos por la distorsión que causan a la cavidad uterina. Cuando se consigue el embarazo, la miomatosis uterina se asocia con efectos adversos, como: sangrados en el primer trimestre de la gestación, rotura prematura de membranas, presentación anormal, desprendimiento prematuro de placenta, placenta previa, restricción del crecimiento fetal, parto pretérmino y mayor índice de cesáreas. En 30% de los casos el crecimiento de los miomas en el primer trimestre también es concurrente con lo descrito.<sup>7</sup>

## INCIDENCIA Y FACTORES DE RIESGO

Las afroamericanas tienen 3 a 9 veces mayor prevalencia de miomatosis: a los 35 años de edad 60% los tienen y a los 50 años 80%. Por su parte, la frecuencia en las mujeres caucásicas es de 40% a los 35 años, con incremento incluso a 70% a los 50 años con reportes similares alrededor del mundo, incluso en nuestro país.<sup>2,3,8</sup> Además, alrededor del 25% de las mujeres con miomas en edad reproductiva, pueden permanecer asintomáticas.<sup>7</sup>

**Factores de riesgo.** Uno de los principales factores de riesgo son los antecedentes familiares. El riesgo se incrementa 2.5 veces cuando se tiene un familiar de primer grado con este trastorno y 5.7 veces cuando un familiar los tuvo antes de los 45 años.<sup>3</sup>

Los antecedentes ginecoobstétricos también tienen una relación directa; cuando la menarquia sobreviene antes de los 10 años de edad y cuando se tiene contacto con el dietilestilbestrol en la vida intrauterina.<sup>8</sup> También está descrita la influencia de los embarazos: a mayor número menor frecuencia de miomatosis. Con igual influencia la maternidad temprana y los periodos intergenésicos cortos.<sup>6</sup> Las hormonas, como los

estrógenos y la progesterona, se han asociado con la aparición y crecimiento de los miomas, con relación entre la dosis y el tiempo de administración.

### FISIOPATOLOGÍA DE LA MIOMATOSIS UTERINA

En la fisiopatología de los fibromas uterinos se han identificado factores genéticos, epigenéticos, de crecimiento, citocinas y componentes de la membrana extracelular que participan en la patogénesis de los leiomiomas.<sup>1,8</sup> En el desarrollo de éstos se han identificado muchos factores de crecimiento, como la activina y miostatina<sup>1,8</sup> y, por supuesto, los estrógenos y progesterona con sus respectivos receptores que juegan un papel decisivo en su crecimiento y desarrollo.<sup>1,9</sup> Hace poco se demostró que la testosterona participa en el crecimiento de los fibromas uterinos. Éstos son tumores monoclonales que surgen de las capas musculares del útero (miometrio) de un solo miocito,<sup>10</sup> desde el punto de vista histológico los fibromas son neoplasias benignas compuestas de tejido muscular, mezcladas con abundante cantidad de matriz extracelular. Por lo tanto, se ha establecido que los fibromas son casi siempre benignos.<sup>8,10</sup>

Los estudios *in vitro* han demostrado que el crecimiento de los fibromas depende de la regulación del gen ARNm cuya función se refleja en los procesos celulares y uno de esos procesos son las mutaciones somáticas.<sup>1,9</sup>

Una cantidad ilimitada de defectos genéticos, transmitidos por las células germinales, se ha asociado con síndromes familiares de miomatosis uterina.<sup>8</sup> La mutación más relevante es en la línea germinal, que causa deficiencia de fumarato hidratasa, que predispone a las mujeres a la aparición de múltiples fibromas uterinos. En 40% de los fibromas uterinos se han descrito varios reordenamientos de cromosomas somáticos, todos ellos muy complejos.<sup>8</sup>

También se han encontrado diferencias genómicas en la metilación del ADN de los fibromas y la del tejido miometrial normal adyacente.<sup>8,11</sup>

Desde el punto de vista histórico, la leiomiomatosis uterina se considera una enfermedad genética, hecho confirmado mediante estudios de citogenética que han encontrado que 40% de los fibromas uterinos están cromosómicamente alterados; por ejemplo, se ha encontrado translocación entre los cromosomas 12 y 14, trisomía 12, translocación entre cromosomas 6 y 10, y pérdida de los cromosomas 3 y 7.<sup>12</sup>

La influencia genética en la evolución de estos tumores ha quedado demostrada en estudios con gemelos; al menos un gen, HMGIC, parece sufrir una desregulación en el subgrupo de miomas caracterizados por la translocación 12:14. Los estudios efectuados en familias sugieren que hay una predisposición hereditaria. El riesgo de aparición de miomas es 2.2 veces superior cuando en la familia de primer grado hay mujeres con dos o más miomas. En dos síndromes distintos: de Reed y de Bannayan-Zonana, se encuentran miomas en los familiares con otras anomalías específicas.<sup>13</sup>

Los estudios llevados a cabo en dos síndromes de herencia dominante, mendeliana, la leiomiomatosis uterina y cutánea múltiple (MCUL1), y la leiomiomatosis hereditaria y cáncer renal (HLRCC), han identificado una subregión del cromosoma 1(q43) que contiene FH, un gen que codifica para la enzima fumarata hidratasa (ciclo de Krebs).<sup>13</sup>

El gen HMGA2 tiene una translocación 12:14, la anomalía citogenética más común, que ocurre en cerca de 20% de todas las anomalías cromosómicas. El gen HMGA2 se expresa en leiomiomas uterinos y en otros tejidos humanos, con un fenotipo proliferativo como los tejidos fetales, pulmón y riñones, pero no se expresa en



el miometrio sano. Calaf y su grupo encontraron que al antagonizar *in vitro* al gen HMGA2 disminuye la proliferación celular en el leiomioma.<sup>12</sup>

Calaf y colaboradores analizaron el genotipo de 1,607 pacientes con fibromas uterinos e identificaron 3 *loci* susceptibles vinculados con los fibromas uterinos. El cromosoma 10q24.33 parece tener relación con los leiomiomas, se mapeó en la región 5' del gen SLK que codifica STE20 cinasa, esta enzima es activa en la diferenciación miogénica y se expresa en los mioblastos en proliferación.<sup>12</sup>

Los estudios recientes describen que 70% de los fibromas contienen una serie de mutaciones en un gen regulador transcripcional subunidad 12 (MED12). Este gen se encontró mutado en leiomiomas típicos en 66.6% de las pacientes.<sup>11,12</sup>

La localización y el tamaño de los fibromas en el útero son determinantes para las manifestaciones clínicas; por ejemplo, los miomas submucosos se localizan en la cavidad uterina en donde alteran la integridad endometrial, la implantación y la capacidad contráctil del miometrio; todo esto se asocia con hemorragia uterina anormal excesiva, infertilidad y pérdida gestacional recurrente.<sup>8</sup> En contraste, los fibromas subserosos crecen hacia la cavidad peritoneal en donde, dependiendo del tamaño, pueden comprimir los órganos pélvicos y originar dolor.<sup>8,14</sup> Los fibromas intramurales que se encuentran en la capa miometrial representan un grupo intermedio que, dependiendo de su tamaño y localización, puede tener efectos moleculares paracrinos en el endometrio adyacente y ocasionar hemorragia uterina excesiva o alteraciones en la implantación.<sup>8,15,16</sup>

Si bien su causa permanece sin conocerse existe una evidencia considerable de que son tumores dependientes de estrógenos y progesterona, pues raramente aparecen antes de la menarquia y retornan en la posmenopausia.<sup>13</sup>

En la aparición del mioma existen, al menos, dos componentes distintos: la transformación de miocitos normales en anormales y su crecimiento hasta convertirse en tumores clínicamente aparentes. El primer proceso es muy común, demostrado por la elevada prevalencia de miomas microscópicos. El crecimiento subsiguiente se produce por la expansión clonal. La evolución entre una dotación genética de riesgo y su expresión clínica precisa de factores del entorno que la favorezcan.<sup>13</sup>

La función ovárica es decisiva para el crecimiento e involución de los fibromas después de la menopausia.<sup>8</sup>

El origen celular de los fibromas uterinos sigue sin conocerse; sin embargo, varias observaciones sugieren que se originan por la transformación de una sola célula madre del miometrio influida por las hormonas ováricas, de ahí que los estudios genéticos más recientes de los fibromas hagan pensar que se trata de tumores monoclonales. El tejido miometrial contiene células madre somáticas multipotenciales.<sup>8,11</sup>

Una comparación entre las células de los fibromas y las células miometriales normales encontró que las células madre de los fibromas expresan, marcadamente, baja cantidad de receptores de estrógenos y progesterona. El crecimiento de las células madre de los fibromas requiere la coexistencia de células miometriales con abundante cantidad de receptores de estrógenos y progesterona y sus ligandos. Además, la acción de las hormonas esteroides en las células madre de los fibromas está mediada por las células miometriales con acción paracrina.<sup>8,11</sup>

Las investigaciones de la patogénesis de los fibromas y de la matriz extracelular han permitido el análisis de los factores de crecimiento con actividad profibrótica, como el factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ). La subunidad B3 del

TGF b3 y los mediadores de señalización son sobreexpresados en los leiomiomas comparados con el miometrio sano.<sup>12</sup>

En la formación de los leiomiomas participan cambios epigenéticos que identifican su hipometilación en comparación con el miometrio sano.<sup>12</sup>

El crecimiento de los leiomiomas está estrechamente relacionado con los estrógenos y sus receptores.<sup>16</sup> Varios estudios reportan que el ARN mensajero y la expresión de proteínas de los receptores ER-a y ER-B se encuentran en altas concentraciones en los leiomiomas, en comparación con el miometrio sano. De acuerdo con esta hipótesis, los estrógenos pueden ejercer la acción de crecimiento de los leiomiomas estimulando la acción de las citocinas, factores de crecimiento y apoptóticos (factor de crecimiento derivado de plaquetas PDGF, factor de crecimiento epidermoide, EGF).<sup>9,12</sup>

Los estrógenos son el principal agente inductor del crecimiento de los fibromas porque durante la vida reproductiva de la mujer aumentan de tamaño y disminuyen después de la menopausia. El embarazo favorece su evolución y, en cambio, el hipoestrogenismo inducido por el tratamiento con agonistas o antagonistas de la GNRH, provoca su reducción.<sup>13</sup>

Algunos autores sugieren que los estrógenos pueden estimular el crecimiento de los leiomiomas por supresión de la función del gen p53. Otro mecanismo propuesto es que los estrógenos también pueden estimular la proliferación de las células de los leiomiomas por activación del receptor ATP sensible a los canales de potasio.<sup>12</sup>

Puesto que la progesterona interactúa con sus receptores PR-A y PR-B varios estudios han documentado altas concentraciones de estos receptores en las células de leiomiomas com-

paradas con las del miometrio; específicamente se ha descrito la sobreexpresión de PR-B mRNA en la superficie del leiomioma.<sup>17</sup> Además, la progesterona interactúa con algunos factores de crecimiento, como el endotelial EGF (mitógeno) y el transformante TGF-B3 para inducir el crecimiento de los leiomiomas.<sup>10,12,13</sup>

Existen varios argumentos a favor del papel del mitógeno de la progesterona en los miomas. En el tejido miomatoso los receptores de progesterona son más abundantes que los de los estrógenos. Desde el punto de vista molecular, las dos formas de receptores de progesterona: corta (RP-A) y larga (RP-B) se encuentran en hiperexpresión en los fibromas, con respecto al miometrio.<sup>17</sup>

Durante la fase luteínica, con respecto a la fase folicular, el índice mitótico de los miomas es más elevado y aumenta de forma significativa cuando las mujeres toman progesterona y no estrógenos solos. Varios estudios han demostrado que la progesterona ejerce un papel decisivo en el mantenimiento y crecimiento de los miomas uterinos.<sup>17</sup>

El factor de crecimiento epidérmico (EGF) sintetizado por las células miometriales aumenta la cantidad de mitosis en el endometrio, ovarios y miometrio. La producción de este factor puede corresponder a una de las vías utilizadas por la progesterona para estimular la actividad mitótica del fibroma. En los fenómenos de apoptosis celular en los fibromas se ha observado una alteración. Al parecer, el aumento del volumen de los miomas podría deberse, en parte, a la disminución de la apoptosis por una hiperexpresión de la proteína BCL-2 (inhibidora de la muerte celular programada).<sup>18</sup>

En el crecimiento de los leiomiomas varios factores de crecimiento juegan un papel importante, como los de: crecimiento endotelial vascular (VEGF), epidermoide ligado a hepa-





rina (HB-EGF), de fibroblastos ácido (aFGF), de fibroblastos básico (bFGF) y sus respectivos receptores, en particular el bFGF y el VEGF son los que se asocian con la promoción de la angiogénesis.<sup>19,20</sup>

Muchas citocinas, incluidos el factor de necrosis tumoral- $\alpha$ , eritropoyetina, interleucina 1 e interleucina 6 se han vinculado con la evolución de los leiomiomas.<sup>21</sup>

En los fibromas, la matriz extracelular desorganizada tiene características especiales, sobre todo formada por subtipos de colágena, fibronectina y proteoglicanos. Los leiomiomas y el miometrio se caracterizan por la expresión variable de glucosaminoglucanos y sus ligandos, proteoglicanos, metaloproteinasas de matriz, todas ellas implicadas en la remodelación de los leiomiomas.<sup>12</sup>

Los avances en el conocimiento de la patogénesis de los fibromas y la introducción de la imagen por resonancia magnética han permitido el estudio de la unión endometriometrial. En la interfase entre el endometrio y miometrio es donde se visualizan los fenómenos vasculares y fisicoquímicos.<sup>12</sup>

Algunos estudios indican que el tejido uterino es susceptible a la fibrinogénesis, en respuesta al daño mecánico en mujeres con ablación endometrial, cesáreas y aquellas afectadas por el síndrome de Asherman. En todos esos casos hay alteración en el miometrio, subendometrio y en la microvasculatura endometrial, con la consiguiente activación de citocinas y quimiocinas que desempeñan una función importante en la patogénesis de la leiomiomatosis y los síntomas relacionados.<sup>21</sup>

Las anomalías en los vasos uterinos y en los factores de crecimiento angiogénicos también están relacionadas con el proceso patobiológico

de la formación de miomas. El útero miomatoso tiene mayor cantidad de arteriolas y vénulas. Si bien en un principio se pensó que las anomalías venosas eran secundarias a la compresión física de las estructuras vasculares por los miomas, todo indica que, en realidad, se producen cambios moleculares que incrementan el número de vasos y una función anómala de estos.<sup>13</sup>

La vascularización de los fibromas uterinos tiene sus particularidades. No suele haber un pedículo arterial que asegure, de forma específica, la vascularización del mioma. La arteria uterina, que suele tener un calibre aumentado, da lugar a una red periférica que rodea el fibroma: plexo arterial perimiomatoso. De esta red periférica nacen pequeñas ramas centrípetas que vascularizan el centro del tumor, relativamente hipovascularizado. Este aspecto es relevante en la explicación del sangrado relacionado con algunas localizaciones y de las estrategias quirúrgicas indicadas para su tratamiento.<sup>13,19</sup>

## CLASIFICACIÓN DE LOS MIOMAS

Los miomas se clasifican de acuerdo con su localización en el útero:

**Submucosos.** Son los que distorsionan la cavidad uterina. La Sociedad Europea de Endoscopia Ginecológica (ESGE) adopta la clasificación de Wamsteker de 1993 que clasifica los miomas submucosos en tres subtipos:<sup>22</sup>

Tipo 0: mioma pediculado sin extensión intramural.

Tipo I: sésil con extensión intramural del mioma menor de 50%.

Tipo II: sésil con extensión intramural de 50% o más.

El grado de extensión intramural puede evaluarse con ultrasonido, o mediante histeroscopia para

observar el ángulo entre el mioma y el endometrio unido a la pared uterina.

**Intramurales** (intersticial). Son los que no distorsionan la cavidad uterina y menos de 50% sobresale a la superficie serosa del útero.

**Subserosos**. Son los que sobresalen más de 50% de la superficie serosa del útero. El mioma subseroso puede ser sésil o pedunculado.

La Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) propuso un esquema de clasificación de acuerdo con la ubicación del mioma.<sup>23,24,25</sup>

**Submucosos** (FIGO tipo 0, 1, 2): derivan de las células del miometrio exactamente debajo del endometrio. Estas neoplasias sobresalen en la cavidad uterina.

**Intramurales** (FIGO tipos 3, 4, 5): crecen dentro de la pared uterina y pueden ampliarse lo suficiente como para distorsionar la cavidad o la superficie serosa.

Algunos fibromas pueden ser transmurales y extenderse desde la serosa hasta la superficie mucosa.

**Subserosos** (FIGO tipo 6, 7): se originan en la superficie serosa del útero y pueden tener una base amplia o pediculada o ser intraligamentarios.

**Cervicales** (FIGO tipo 8): se localizan en el cuello uterino, en lugar del cuerpo.

La clasificación STEPW tiene en cuenta los siguientes factores.<sup>23,24</sup>

**Size** (tamaño): el diámetro más grande por cualquier método de imagen. Cuando el mioma mide  $\leq 2$  cm: puntaje 0. Si mide 2.1-5 cm: puntaje 1. Si mide más de 5 cm, el puntaje es 2.

**Topografía**: se refiere al lugar donde está situado el mioma en el útero. En el tercio inferior el puntaje es 0. Si está en el tercio medio, el puntaje es 1. Si está en el tercio superior, el puntaje es 2.

**Extensión de la base del mioma**: cuando el mioma cubre una tercera parte o menos de la pared, el puntaje es 0. Si la base ocupa entre un tercio y dos tercios de la pared, el puntaje es 1. Cuando afecta a más de dos tercios de la pared, el puntaje es 2.

**Penetración del mioma dentro del miometrio**: si el mioma está completamente dentro de la cavidad uterina, el puntaje es 0. Si tiene la mayor parte dentro de la cavidad uterina el puntaje es 1. Si la mayor parte del mioma está en el miometrio el puntaje es 2.

**Wall** (pared): cuando el mioma está en la pared se añade un punto extra al puntaje.

La clasificación de Lasmar se basa en puntuaciones que pronostican la dificultad de la extirpación del mioma (**Cuadro 1**).

## CUADRO CLÍNICO

El 30-40% de los miomas son asintomáticos; sin embargo, las manifestaciones dependen de ciertos factores: ubicación, localización según

**Cuadro 1.** Clasificación de Lasmar (2011)

Puntaje	Grupo	Complejidad y opciones terapéuticas
0-4	I	Baja complejidad. Miomectomía por histeroscopia
5-6	II	Alta complejidad. Miomectomía por histeroscopia Considerar el uso de GnRH Considerar miomectomía histeroscópica en dos pasos
7-9	III	Considerar alternativas a la técnica histeroscópica

Tomado de Lasmar et al.





la porción uterina afectada, cantidad, tamaño y edad de la paciente. La dificultad para establecer el diagnóstico es atribuible a la diversidad de los motivos de consulta; sin embargo, la pérdida de calidad de vida siempre deberá considerarse en la valoración integral de la paciente.<sup>1,22</sup>

El motivo de consulta en 30 a 70% de las pacientes con miomatosis es la alteración en el sangrado.<sup>15</sup> Esto tiene un riesgo potencial de anemia debido a la pérdida crónica y excesiva en cada periodo menstrual, relacionado con la circunstancia de que algunas mujeres no dimensionan la gravedad de su problema, por esto los médicos debemos tratarla en forma proactiva.<sup>26</sup>

En relación con su ubicación dentro de la pelvis y la tasa de crecimiento, los fibromas pueden inducir un efecto de masa que origina dolor abdominal en 20 a 34%, distensión abdominal en 50 a 54% y estreñimiento en 13 a 21%.<sup>20</sup> Los síntomas urinarios de urgencia, frecuencia, retención e incontinencia se han descrito en alrededor de 8% de las mujeres con fibromas,<sup>23</sup> que pueden llegar a comprimir los uréteres y ocasionar hidronefrosis secundaria.

La dismenorrea y el dolor pélvico cíclico asociado con la miomatosis se manifiestan en 61 a 63% de las pacientes, con repercusión negativa en la calidad de vida y las actividades diarias. La frecuencia del dolor pélvico no cíclico varía de 20 a 42%, lo que indica que aunque las mujeres con miomatosis tengan dolor pélvico cíclico, la dismenorrea no es un marcador específico de la enfermedad.<sup>26</sup>

Las mujeres con fibromas son más propensas a experimentar dispareunia que quienes no los tienen. Los miomas localizados en el fondo uterino son los que más se relacionan con dispareunia profunda.<sup>21</sup>

Con poca frecuencia, los fibromas causan dolor abdominal agudo por la degeneración o por la

torsión de un tumor pediculado. El dolor puede estar asociado con fiebre, dolor a la palpación uterina, leucocitosis o signos peritoneales. Este cuadro de alivio espontáneo dura de días a pocas semanas y, por lo general, tiene una reacción favorable a los antiinflamatorios no esteroides. El ultrasonido se utiliza para el diagnóstico primario de fibromas. La degeneración puede sugerirse cuando el dolor coexiste cuando se escanea directamente sobre el fibroma. En los casos en que la causa del dolor no es clara, la resonancia magnética pélvica puede ser útil para establecer el diagnóstico de la degeneración.<sup>23,25</sup>

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se establece con base en el hallazgo del aumento de tamaño del útero, movilidad, contornos irregulares a la exploración bimanual o como un hallazgo en el ultrasonido. La valoración de lo anterior y la asociación de dolor a la palpación son datos importantes que pueden orientar con respecto a la severidad del caso. Si se sospechan miomas en una paciente con menstruaciones abundantes, la evaluación de la hemoglobina sérica permitirá la identificación de la deficiencia de hierro.

**Ultrasonografía.** El ultrasonido abdominal o transvaginal es el patrón de referencia para despejar la sospecha de miomatosis uterina. Es de fácil acceso y permite la confirmación con una sensibilidad incluso de 85% en miomas de 3 cm o más.<sup>24,25</sup> Sin embargo, la utilidad para determinar la localización precisa de miomas en úteros de mayor tamaño y múltiples es limitada.<sup>26</sup>

**Histerosonografía.** Permite identificar miomas submucosos y la proximidad de los intramurales a la cavidad endometrial.<sup>27,28</sup> El advenimiento de las técnicas de imagen tridimensional ha permitido que el ultrasonido tridimensional sea una herramienta de utilidad para la investigación de la patología miometrial debido a la posibi-

lidad de efectuar cortes del útero en un plano coronal.<sup>29,30</sup>

**Histerosalpingografía.** Sirve para estudiar la cavidad uterina y la integridad de las trompas en pacientes con infertilidad pero no para diagnosticar miomatosis uterina.<sup>25</sup> Si la localización del mioma no es clara en pacientes con sangrado uterino anormal o en quienes están buscando el embarazo, el ultrasonido con contraste sonohisterograma) es el procedimiento de elección.

**Histeroscopia.** Es un método auxiliar que permite diagnosticar y diferenciar un mioma submucoso de un pólipo endometrial.<sup>31,32,6</sup> Se realiza en una unidad ambulatoria y no requiere de anestesia.<sup>7</sup> En casos de sangrado irregular o en pacientes con factores de riesgo de hiperplasia endometrial (obesidad, anovulación crónica), la histeroscopia puede estar combinada con una biopsia endometrial.<sup>24</sup> La histeroscopia se recomienda si los estudios previos no son concluyentes para miomatosis uterina con persistencia de síntomas.<sup>1</sup>

**Resonancia magnética nuclear.** Es la mejor técnica para visualizar la totalidad de los miomas y obtener información de su cantidad, tamaño y localización.<sup>26</sup> Tiene la mayor sensibilidad y especificidad que el resto de los exámenes de imagenología pero su limitante es el costo.<sup>2</sup> Esta técnica permite identificar la vascularidad del mioma y su relación con la cavidad endometrial, la superficie serosa y los límites con el endometrio sano.<sup>24</sup> Está indicada en casos justificados dificultad diagnóstica o de investigación).<sup>2</sup>

Al igual que con el ultrasonido, la resonancia magnética no permite diagnosticar con certeza la malignidad de los miomas.<sup>3,4</sup> Esta opción sugiere el diagnóstico de sarcoma porque no existe algún tipo de prueba preoperatoria que permita descartarlo por completo.<sup>8</sup> Quizás en el futuro,

las nuevas modalidades de imagenología permitirán mejorar la precisión para detectar sarcomas, que permanecen como una tumoración de baja incidencia de 1 caso por cada 1500 en mujeres menores de 40 años y de 1 caso por cada 1,100 en mujeres de 40-44 años.<sup>15</sup>

**Tomografía axial computada.** Tiene poca utilidad para delimitar la posición de los miomas en relación con el miometrio o endometrio.<sup>5</sup>

## IMPLICACIONES REPRODUCTIVAS DE LOS MIOMAS

El papel de los miomas como causa posible de infertilidad ha sido objeto de un debate considerable. Mientras muchas mujeres se embarazan fácilmente, otras tienen problema para ello. La localización anatómica de los miomas es muy relevante en cuanto a la posibilidad de producir infertilidad.

Dos partes principales de la evidencia clínica apoyan la visión de que los miomas interfieren con la fertilidad. Primero, los modelos estudiados de fertilización in vitro sugieren un efecto determinante en la implantación. Además, la tasa de nacimientos se reduce en pacientes con miomatosis, mientras que esta tasa no se ve afectada en pacientes con miomectomía. Segundo, el tratamiento quirúrgico, aparentemente, incrementa la tasa de embarazo.

Un punto importante a considerar es la severidad de la enfermedad, porque la miomatosis uterina es una enfermedad heterogénea que varía desde un pequeño y único mioma subseroso a múltiples lesiones grandes que distorsionan radicalmente la anatomía pélvica. La evidencia disponible sugiere que los miomas submucosos, intramurales y subserosos interfieren con la fertilidad, en ese orden decreciente de importancia. Además, también se sugiere un efecto por la cantidad y la dimensión de las lesiones.



Se han propuesto varios mecanismos para explicar los posibles efectos adversos de los miomas en la fertilidad:

1. Distorsión de la cavidad endometrial.
2. Aumento de la distancia en el viaje del espermatozoide para alcanzar las trompas uterinas.
3. Obstrucción del ostium tubárico.
4. Alteración en el transporte de los gametos.
5. Aumento del tamaño y contorno del útero, que puede alterar la implantación.
6. Alteración en el suministro sanguíneo al endometrio, que afecta la nidación.
7. Interferencia con la función de la unión útero-tubárica, que afecta el flujo sanguíneo, o irrita el miometrio.

De acuerdo con la *American Fertility Society Guideline for Practice* los miomas pueden asociarse con 5 a 10% de los casos de infertilidad, aunque como factor único solo influyen en 2 a 3%. En términos generales, la participación de los miomas en la infertilidad se ha evaluado indirectamente por los resultados de fertilidad después de la miomectomía. En una revisión efectuada por Buttran y Reiter se describe que de 76 pacientes con miomectomía abdominal sin ninguna causa aparente de infertilidad 54% se embarazó después de la cirugía. Verkauf reportó tasas similares en 79 pacientes de las que 59% se embarazaron después de la miomectomía. Otros estudios recientes confirman estos hallazgos que sugieren mejores tasas de embarazo después de la miomectomía.<sup>33,34</sup>

En un metanálisis reciente se reportó una tasa de embarazo en tres estudios en los que se realizó miomectomía como causa única de infertilidad de miomas intramurales y subserosos de 58 a 65%. Estas tasas bajan a 38% cuando se asocian con otras causas de infertilidad.

## SUBFERTILIDAD

La subfertilidad se asocia con miomas en 3 a 31%, dependiendo de su ubicación y tamaño, sobre todo los que distorsionan la cavidad uterina submucosa e intramural<sup>14,16</sup> y pueden ser la causa en 60% de las mujeres menores de 40 años y en 80% de las menores de 50 años.<sup>20</sup>

Uno de los subtipos de fibroma que más afecta la fertilidad son los leiomiomas con núcleos bizarros (LBNs) que, a su vez, se vinculan con mayores concentraciones de MIB-1 (mindbomb E3 ubiquitin proteína ligasa 1, que es un regulador de la apoptosis, también denominada Ki-67) en el endometrio.<sup>34</sup> Lo anterior puede sugerir que no sólo el tamaño del fibroma o la ubicación influyen, sino también el subtipo morfológico de los fibromas puede desempeñar un papel en la subfertilidad observada en pacientes con miomatosis.

Los fibromas pueden afectar la fertilidad mediante varios mecanismos posibles:

- Alteración de la anatomía local (distorsión anatómica de la cavidad uterina) con las modificaciones posteriores a la función del endometrio.
- Cambios funcionales como el aumento de la contractilidad uterina y el deterioro del endometrio y el riego sanguíneo del miometrio.
- Cambios en el entorno local y la hormona paracrina molecular inducidos por los fibromas, que pueden perjudicar el transporte de gametos o reducir la implantación del blastocisto.

El HOXA10 es un gen extensamente estudiado, responsable de la diferenciación celular en el útero humano. En un modelo animal la reducción o ausencia de HOXA10 en el endometrio

uterino favoreció la subfertilidad o infertilidad debido a la incapacidad del embrión para implantar.<sup>32</sup> Un posible mecanismo de esta interacción es la secreción de TGF- $\beta$ 3 por parte de los leiomiomas. El TGF- $\beta$ 3 (factor de crecimiento transformante beta 3) induce resistencia de un factor de crecimiento local en el hueso, la proteína morfogenética 2 (BMP-2) suprime la HOXA10, lo que resulta en deciduización.<sup>17</sup>

### MIOMAS Y EMBARAZO

La coexistencia de miomas se asocia con pobres resultados perinatales; la prevalencia real en la población embarazada es de mucho interés. Se estima una prevalencia de 2.7%<sup>22</sup> y la exacta se desconoce porque la mayoría de las embarazadas con miomas se diagnostica durante la consulta prenatal, lo que constituye un sesgo para las embarazadas con pobre control prenatal. Los cambios hormonales del embarazo en sí pueden incrementar el tamaño de los miomas.

Los fibromas pueden afectar los resultados obstétricos porque se asocian, significativamente, con el parto pretérmino (RM 1.5; 1.3-1.8), primera cesárea (RM 1.2; 1. -1.3), placenta previa (RM 2.2; 1.5-3.2), alteraciones en la presentación fetal (RM 1.5; 1.3-1.9), desprendimiento prematuro de placenta previa (RM 2.1; 1.4-3.0), ruptura prematura de membranas (RM 1.3; 1.0-1.7), óbito (RM 2.1; 1.2-3.6) y hemorragia posparto (RM 2.57; 1.54-4.27). Por todas estas interrelaciones se explican las complicaciones de un embarazo complicado con miomatosis uterina.<sup>34</sup>

Está reportado que la miomectomía puede incrementar la tasa de embarazo en las pacientes con infertilidad; sin embargo, el mecanismo por el que sucede aún no se conoce por completo. Se han sugerido muchas hipótesis, primero: los fibromas podrían alterar el contorno de la cavidad uterina y la capacidad contráctil del útero. Segundo: la inflamación local concu-

rrente con los fibromas puede dar lugar a que el endometrio no sea apto para la recepción ni para el transporte de los espermatozoides y, tampoco para la implantación del embrión.<sup>2,12,15,16</sup> Aún así existe controversia entre realizar o no miomectomía en la paciente con infertilidad. Los ensayos al respecto reportan incremento en la tasa de embarazo clínico después de la miomectomía, resultados que han sido corroborados por un metanálisis que analizó pacientes con esta intervención y que habían sido objeto de procedimientos de reproducción asistida.<sup>18</sup> Ese metanálisis también señala que los miomas que no invaden la cavidad, no interfieren con la implantación y, por tanto, no se beneficiarán de la miomectomía. Se recomienda individualizar a la paciente hasta que se tenga evidencia sólida para hacer una recomendación general.

### MIOMAS Y RESULTADO OBSTÉTRICO

SE ha establecido que 1 a 4% de los embarazos tienen alguna relación con miomas. En general, 80% de los miomas uterinos que coexisten durante el embarazo permanecen del mismo tamaño, o se vuelven más pequeños.<sup>20</sup>

Los miomas pueden complicar el curso del embarazo: inducen el aborto cuando la implantación ocurre sobre un mioma submucoso. Los miomas próximos a la placenta se vinculan con sangrados tempranos y abortos espontáneos.<sup>33</sup>

La localización de los miomas en relación con la placenta parece ser más importante que su tamaño. Los miomas intramurales o subserosos menores de 3 cm suelen considerarse de poca significación clínica.

En un estudio retrospectivo Li reportó que la tasa de pérdidas del embarazo, después de la miomectomía, fue de 24%, porcentaje significativamente más bajo que antes de la miomectomía (60%). En ese mismo ensayo se



sugiere que los miomas son causa de 40% de pérdidas y de 17% en el primero y segundo trimestres, lo que disminuye considerablemente después de la miomectomía. Estos resultados sugieren que la miomectomía debe considerarse en mujeres con antecedente de abortos, sobre todo en el segundo trimestre o de dos pérdidas en el primero.<sup>30,34</sup>

Aparte de los abortos, los miomas pueden dar lugar a otras complicaciones durante el embarazo: parto prematuro, dolor abdominal debido a degeneración roja, desprendimiento de placenta, retardo en el crecimiento intrauterino, obstrucción del trabajo de parto y hemorragia posparto. El riesgo de todas las complicaciones se reporta en 77%.<sup>33,34</sup>

### REPERCUSIÓN DE LOS MIOMAS EN REPRODUCCIÓN ASISTIDA

Se encontraron cinco estudios retrospectivos que, en conjunto, examinan la repercusión de los miomas en los resultados de la reproducción asistida. Las tasas de embarazo por embrión transferido en miomas submucosos, intramurales y subserosos fueron de 9, 16 y 37%, respectivamente, *versus* 30% en los casos control. Los miomas submucosos tienen el efecto más adverso en las tasas de embarazo, los intramurales uno modesto y los subserosos mínima repercusión. Las tasas de aborto en los diferentes tipos de miomas fueron: submucoso 40%, intramural 33% y subserosos 21% comparadas con las 153 (16.5%) pacientes afectadas de las 930 pacientes controles de los cinco estudios.<sup>33,34</sup>

Calaf y su grupo efectuaron el primer gran estudio prospectivo controlado del efecto de los miomas intramurales (de 5 cm o menos) en el resultado de la concepción asistida. Las tasas por embrión transferido de embarazo, implantación y embarazo en curso fueron significativamente más bajas en el grupo de pacientes con miomas: 23.3,

11.9 y 15.1%, respectivamente, comparado con 34.1, 20.2 y 28.3% en el grupo control.

Los autores concluyen que las pacientes con pequeños miomas intramurales en protocolos de reproducción asistida tienen una tasa de embarazo en curso significativamente reducida cuando se comparan con pacientes sin miomas intramurales.<sup>35</sup>

De la información disponible hasta el momento se concluye que a las pacientes con miomas submucosos o intramurales debe practicárseles la miomectomía antes de los procedimientos de reproducción asistida. Las mujeres con miomas subserosos pueden estar tranquilas porque es improbable que estos tengan un efecto adverso en la tasa de implantación y de nacimientos. Los miomas mayores de 5 cm deben estudiarse individualmente, considerando los antecedentes reproductivos, por ejemplo, el número de abortos.<sup>35</sup>

### TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

A pesar de la prevalencia y posibles complicaciones de los miomas uterinos existen pocos estudios que analicen la eficacia de las estrategias terapéuticas existentes.

El objetivo del tratamiento farmacológico de los leiomiomas es aliviar los síntomas y evitar las complicaciones de la intervención quirúrgica y permitir la conservación del útero. Estas opciones siempre deben considerarse como la primera línea de tratamiento. Éste, debe individualizarse conforme a varios factores: síntomas, edad, expectativa de reproducción, contraindicaciones quirúrgicas, tiempo esperado para el inicio de la menopausia, experiencia del médico, entre otros.

Existen varios medicamentos con indicación siempre previa a la decisión quirúrgica: estró-

genos y progestinas, moduladores selectivos de los receptores de progesterona, agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (análogos de GnRH), moduladores de los receptores esteroideos (SERMs) y terapia androgénica.

La primera línea de tratamiento es la combinación de estrógenos con progestinas. Si bien esta opción terapéutica lleva a la atrofia endometrial y a la estabilización, no disminuye el tamaño de los miomas.<sup>35</sup>

Los análogos de GnRH (hormona liberadora de gonadotropina) son otra opción de tratamiento médico de los miomas. Estos fármacos regulan, a la baja, los receptores de GnRH en la hipófisis, lo que hace que disminuyan considerablemente las concentraciones de hormona folículo estimulante (FSH), hormona luteinizante (LH) y esteroides ováricos; esto, a su vez, origina un incremento repentino inicial, que da lugar a hiperestrogenismo y luego hipoestrogenismo. Con esto sobreviene la amenorrea y la reducción del tamaño del mioma (35-65%), evidente a los tres meses de tratamiento. Los agonistas de la GnRH son importantes en el tratamiento preoperatorio de pacientes con anemia y miomas de gran tamaño.

#### Acetato de ulipristal

Además de los estrógenos, la progesterona también estimula el crecimiento de los miomas mediante el incremento de la actividad de factores de crecimiento (factor de crecimiento epidérmico y proteína Bcl-2). El acetato de ulipristal es un modulador selectivo del receptor de progesterona (*Selective Progesterone Receptor Modulator, SPRM*) con efecto tisular antiprogesterona; regula a la baja la actividad proliferativa e incrementa la apoptosis de las células de los leiomiomas; esto hace que, clínicamente, disminuyan el volumen de los tumores uterinos, el factor de crecimiento del endotelio vascular y

la vascularidad de los leiomiomas. Los estudios clínicos han demostrado el control del sangrado en los primeros siete días de tratamiento.<sup>33,34</sup>

El acetato de ulipristal tiene indicaciones en el tratamiento preoperatorio de los leiomiomas, con la ventaja clínica de administrarse por vía oral. El esquema es de tres meses consecutivos o, bien, indicarse a largo plazo dependiendo las características clínicas. Está demostrado que su eficacia es prácticamente la misma cuando se compara con el acetato de leuprolide; sin embargo, el acetato de ulipristal no origina síndromas vasomotores, ni disminuye la masa ósea. Aunque tiene efecto antiprogesterona, no se ha asociado con hiperplasia endometrial o cáncer de endometrio.<sup>33,34</sup>

#### Anticonceptivos orales

En algunas pacientes con miomatosis los anticonceptivos orales de dosis bajas son eficaces en el control a corto plazo de la hemorragia uterina anormal. No inducen el crecimiento de los miomas existentes y pueden prevenir la aparición de miomas nuevos.

#### Sistema intrauterino con progestina

Hay evidencia que indica la reducción en el tamaño uterino y disminución de la cantidad de hemorragia asociada con la miomatosis. No disminuye el tamaño de los miomas.

#### Mifepristona

Inhibe el ciclo ovárico, mantiene un estado hormonal similar a la fase folicular temprana, y afecta el aporte vascular de los miomas. Existen estudios que afirman que la mifepristona es eficaz en la regresión de los miomas, además de conservar estable la densidad ósea. Los reportes de hiperplasia endometrial han limitado su indicación a largo plazo.<sup>35</sup>





### Otras opciones farmacológicas

Antagonistas de la GnRH, antagonistas de los receptores de estrógenos (Fulvestrant), moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (*Selective Estrogen Receptor Modulators; SERMs*), inhibidores de la aromatasas, danazol. No existe evidencia que demuestre verdadera utilidad clínica de estos fármacos en pacientes con miomatosis.

### Conducta médica según el tipo de mioma y hemorragia uterina anormal<sup>36</sup>

**Tipo 0.** No susceptibles de tratamiento médico.

**Tipo 1.** Miomectomía histeroscópica para leiomiomas menores de 3 cm. Si el mioma mide más de 3 cm o la paciente tiene anemia puede indicarse tratamiento con agonistas de la GnRH o acetato de ulipristal. Existe evidencia que indica que los miomas disminuyen significativamente de tamaño lo mismo que la gravedad de la anemia y la dificultad técnica de la cirugía. En algunos casos la cirugía ya no es necesaria.

**Tipo 2.** El tratamiento con leuprolide o ulipristal disminuye considerablemente el tamaño de los miomas y facilita la cirugía histeroscópica. Los miomas pueden reducir tanto su tamaño que, inclusive, ya no distorsionan la cavidad uterina, con lo que es posible evitar el procedimiento quirúrgico.

**Tipos 2 a 5 (miomas múltiples).** Si los miomas son múltiples y de varios tipos puede indicarse tratamiento médico con agonistas de la GnRH o acetato de ulipristal. Esto se reflejará en menor tamaño de los miomas, control de la hemorragia y evitar la cirugía. Otra opción es que la paciente busque el embarazo si ha acudido por esta situación clínica. Es factible efectuar los tratamientos de fertilidad de baja y alta complejidad.

Cuando la regresión parcial del tamaño es menor de 25%, las pacientes son susceptibles de ser

operadas si los miomas siguen causando síntomas o continúan teniendo problemas de infertilidad porque aún así los miomas distorsionan la cavidad uterina. Con estos porcentajes de reducción del tamaño de los miomas, los procedimientos quirúrgicos pueden tener menor dificultad técnica.

### Tratamiento médico en pacientes con deseo de preservar la fertilidad<sup>36</sup>

*Mujeres fértiles, con miomas asintomáticas y deseo reproductivo.* No hay evidencia que apoye el tratamiento farmacológico en este grupo de pacientes. El criterio está indicado, incluso, en mujeres con distorsión de la cavidad uterina.

*Mujeres fértiles y con miomatosis sintomática, pero que no desean en el tiempo el embarazo.* Existe evidencia de que el acetato de ulipristal, en cursos repetidos, disminuye de manera significativa el tamaño de los miomas, reduce la hemorragia uterina e incrementa las concentraciones de hemoglobina. Si los síntomas reaparecen después de suspender el tratamiento, es posible administrar nuevamente el medicamento, incluso por periodos prolongados. Los anticonceptivos orales de dosis bajas también están indicados y son eficaces en el control a corto plazo de la hemorragia uterina anormal.

La cirugía puede evitarse o posponerse hasta que la paciente quiera embarazarse, siempre y cuando los síntomas, estado de la cavidad uterina, tamaño y localización de los miomas lo permitan. En estas pacientes los tratamientos largos con agonistas de la GnRH no están indicados porque ello se asocia con mayor riesgo de disminución de la masa ósea.<sup>32</sup>

### Mujeres asintomáticas en tratamiento para reproducción asistida<sup>36</sup>

Existe evidencia de disminución de los resultados reproductivos en pacientes con miomas submu-

cosos o intramurales que distorsionan la cavidad uterina. En la actualidad se dispone de poca evidencia de la utilidad de la indicación única de los agonistas de la GnRH y el acetato de ulipristal (para evitar la necesidad de realizar alguna cirugía) en pacientes que serán tratadas con alguna técnica de alta complejidad (FIV, ICSI, donación de óvulos).

### **Mujeres en transición a la menopausia, sintomáticas, que no aceptan el procedimiento quirúrgico**

Las mujeres en la perimenopausia suelen tener miomas múltiples tipos 2 a 5. La hemorragia uterina anormal es muy común en pacientes con leiomiomas en la transición a la menopausia. Desde el punto de vista clínico resulta muy poco práctico esperar el inicio de la menopausia para que los miomas inicien su regresión como consecuencia del hipoestrogenismo. Los agonistas de la GnRH han demostrado su utilidad en el tratamiento de este tipo de pacientes, pues reducen de manera significativa el tamaño de los miomas y la cantidad de la hemorragia uterina anormal. Sin embargo, los síntomas vasomotores pueden afectar la calidad de vida de las pacientes. Está demostrado que los ciclos repetidos de acetato de ulipristal para tratar los miomas en este grupo de pacientes tienen pocos efectos secundarios. No se han observado cambios endometriales adversos con estos esquemas prolongados. El tratamiento con acetato de ulipristal da lugar a tasas elevadas de amenorrea y volumen de la menstruación significativamente menor cuando se suspende el tratamiento.<sup>36-39</sup>

Otra opción de tratamiento eficaz es la aplicación de un dispositivo intrauterino que libere levonorgestrel.

### **Pacientes con miomatosis y otros padecimientos ginecológicos**

La miomatosis y la endometriosis son dos padecimientos muy comunes y es frecuente que

coincidan en una sola paciente. Existe clara evidencia que los agonistas de la GnRH tienen efecto clínico benéfico en las dos enfermedades. El acetato de ulipristal disminuye los síntomas porque induce la amenorrea, aunque en la actualidad no hay evidencia clínica de la reducción en el tamaño de los endometriomas con este medicamento.<sup>36</sup>

No existe evidencia que indique la utilidad de medidas dietéticas para reducir el tamaño de los miomas uterinos. En algunos países asiáticos es común recurrir a la herbolaria para tratar los síntomas, pero no hay evidencia que demuestre que estos tratamientos tienen efecto benéfico en estos casos.<sup>36</sup>

### **Tratamiento quirúrgico**

La cirugía es el pilar terapéutico de los miomas uterinos. La histerectomía es el procedimiento definitivo, aunque existen tratamientos alternativos, como la miomectomía por diversos accesos: ablación endometrial, embolización de las arterias uterinas, cirugía con ultrasonido dirigido por resonancia magnética y la miólisis.

Las siguientes son las principales indicaciones para el tratamiento quirúrgico: sangrado uterino anormal o síntomas relacionados con el tamaño de los miomas, infertilidad o pérdida gestacional recurrente.

La única indicación de histerectomía en pacientes asintomáticas son los leiomiomas que incrementan sus dimensiones después de la menopausia y sin terapia hormonal.

### **Evaluación preoperatoria y coadyuvantes**

Antes de la cirugía por fibromas es indispensable la preparación adecuada, incluida la corrección de la anemia y la reducción del tamaño del mioma y del volumen uterino. La anemia



preoperatoria se asocia con mayor morbilidad e incremento del riesgo de morbilidad y mortalidad en los primeros 30 días posquirúrgicos.

Los análogos de GnRH (GnRHa) no disminuyen el tiempo de la cirugía, pero sí la pérdida hemática transoperatoria. Existe controversia acerca de la posibilidad de una disección adecuada del mioma después de la exposición a GnRHa.<sup>40</sup>

Existen diversos coadyuvantes indicados con el propósito de disminuir la pérdida sanguínea transoperatoria en la cirugía de miomas. Así, por ejemplo, misoprostol es un análogo de la prostaglandina E1 que reduce el flujo sanguíneo uterino, incrementa las contracciones uterinas y disminuye el sangrado durante la cirugía. Una dosis vaginal de 400 mcg antes de la miomectomía abdominal logra la reducción del tiempo operatorio, de la pérdida sanguínea y disminución de la hemoglobina.<sup>41</sup>

La miomectomía histeroscópica es el procedimiento de elección para extirpar los miomas intracavitarios de 4 a 5 cm de diámetro (submucosos e intramurales que protruyen, al menos, 50% el volumen dentro de la cavidad uterina). El procedimiento es técnicamente complejo y tiene como complicaciones potenciales la perforación, hemorragia, sobrecarga de líquidos e hiponatremia. Además, existe la posibilidad de formación de adherencias intracavitarias en casos de miomas múltiples o daño endometrial extenso.

En un pequeño estudio de cohortes, con asignación al azar, 72% de las pacientes con infertilidad primaria lograron el embarazo en los primeros cuatro años después de la cirugía, sin otra intervención. La posibilidad de aborto fue de 26% comparada con 62% antes de la miomectomía histeroscópica.<sup>42</sup>

Cuando algún mioma se prolapsa a través del cuello uterino, la miomectomía puede llevarse a cabo por vía vaginal.

### Miólisis

La miólisis se refiere a la ablación térmica, por radiofrecuencia o crioablación, de tejido leiomiomatoso realizada mediante laparoscopia. Esta técnica es más fácil de dominar que la miomectomía (que requiere sutura). Sin embargo, la destrucción focalizada de tejido miometrial sin ningún método de reparación puede incrementar el riesgo de formación de adherencias o de ruptura durante el embarazo.<sup>43,44</sup>

### Histerectomía

Los leiomiomas son la principal indicación para la histerectomía y representan 30% de las indicaciones en mujeres blancas y 50% en mujeres de origen afroamericano. La morbilidad asociada con la histerectomía puede sobrepasar las ventajas cuando solo existe un mioma subseroso, un mioma pediculado o un mioma submucoso, que pueden extraerse mediante laparoscopia o histeroscopia.<sup>45</sup>

Es recomendable evitar la histerectomía en pacientes cuyo único síntoma es el sangrado o que cursan la transición menopáusica; estas pacientes pueden tratarse mediante ablación endometrial o con la aplicación de un dispositivo intrauterino que libera levonorgesrel.

La histerectomía se sugiere en mujeres con hemorragia aguda que no reacciona a otros tratamientos, en quienes han completado su paridad y tienen algún riesgo de otras enfermedades que se elimina o disminuye con la histerectomía: neoplasia cervical, endometriosis, adenomiosis, hiperplasia endometrial o incremento del riesgo de cáncer ovárico. En mujeres en quienes el tratamiento previo ha fallado; con paridad satisfecha, múltiples síntomas o miomas y deseo de un tratamiento definitivo.

El acceso de la histerectomía (abdominal, laparoscópica o vaginal) debe elegirse de acuerdo

con el adiestramiento y experiencia del cirujano. Se recomienda el acceso menos invasor.

La ventaja de la técnica supracervical o total es cuestionable con respecto a las diferencias en la función urinaria o sexual. Sin embargo, es posible que la pérdida sanguínea sea menor con la técnica supracervical.<sup>46</sup>

### Miomectomía

La miomectomía es una opción para las pacientes que no han completado su paridad o desean mantener el útero. Aun cuando la miomectomía es un tratamiento efectivo para las alteraciones del sangrado y la presión pélvica, su desventaja es el riesgo de más miomas a partir de nuevos clones o miocitos anormales. La posibilidad de recurrencia es de 15% y 10% de las pacientes con miomectomía eventualmente requerirán de histerectomía 5 a 10 años después. El riesgo de recurrencia tiene relación con la edad, número preoperatorio de leiomiomas, tamaño uterino, enfermedades concomitantes y partos después de la miomectomía.<sup>47</sup>

Las pacientes que contemplan la miomectomía deben contar con una histerosalpingografía. Existen varias técnicas para disminuir la pérdida sanguínea transoperatoria durante la miomectomía abdominal. Estas incluyen la aplicación de un torniquete alrededor del istmo, pinzamiento en torno de ligamentos infundibulopélvicos, incisiones miometriales transversas y la aplicación intramiometrial de vasopresina. La posibilidad de adherencias es muy alta, sobre todo en accesos a la pared uterina posterior y puede disminuir con la aplicación de barreras antiadherentes.<sup>48</sup>

Si bien el acceso clásico para extraer los miomas subserosos o intramurales es a través de una incisión de laparotomía, los procedimientos laparoscópicos, e incluso robóticos,

se han tornado más frecuentes. Sin embargo, solo existe un limitado número de reportes de embarazo después de la miomectomía asistida por robot.<sup>49,50</sup>

La miomectomía laparoscópica tiene las ventajas de menor pérdida sanguínea, dolor postoperatorio, complicaciones y ventajas cosméticas. Sin embargo, se requiere la participación de equipo muy especializado, mayor tiempo quirúrgico y dificultad con la sutura multicapa, necesaria en este tipo de procedimiento.

Debido a que la miomectomía laparoscópica requiere la morcelación del espécimen, existen complicaciones relacionadas con este procedimiento, como el daño visceral o vascular con la cuchilla rotatoria del morcelador. Más aún, puede provocar la diseminación de fragmentos de leiomioma que provoquen leiomiomas parásitos o diseminación incidental de un leiomiomasarcoma.<sup>51,52</sup>

La evidencia actual indica que 1 de cada 400 mujeres intervenidas de leiomiomas tiene riesgo de padecer un leiomiomasarcoma.

### Ablación endometrial

En pacientes con paridad satisfecha la ablación del endometrio, sola o combinada con miomectomía histeroscópica, es una opción para detener el sangrado anormal. Cuando los miomas submucosos son la causa del sangrado y miden menos de 3 centímetros, es posible realizar la ablación con microondas.

Aunque la mayoría de las series de casos donde se realiza ablación endometrial excluyen pacientes con leiomiomas, un estudio evaluó la ablación endometrial junto con la resección histeroscópica de miomas y encontró solo 8% de riesgo de una segunda cirugía luego de un seguimiento de 7 años.<sup>53</sup>



### Oclusión de las arterias uterinas

La oclusión de arterias uterinas efectuada mediante laparoscopia o una pinza colocada por vía vaginal es una opción a la embolización de arterias uterinas; la experiencia es muy limitada y actualmente es preferible la embolización.<sup>54,55</sup>

### Embolización de arterias uterinas

Es una opción mínimamente invasora para tratar los síntomas relacionados con los leiomiomas; es una técnica con excelentes resultados en pacientes con deseos de conservar el útero, pero sin deseo reproductivo. Este procedimiento disminuye 30-46% el tamaño de los leiomiomas.

Se han llevado a cabo diversas revisiones sistemáticas en pacientes con embolización de arterias uterinas y se ha reportado menor estancia hospitalaria y menos dolor que las de intervención quirúrgica. Sin embargo, son susceptibles de mayores complicaciones y readmisiones hospitalarias.<sup>56,57</sup>

El ultrasonido guiado por resonancia magnética (*ExAblate 2000*) es una opción reciente de tratamiento de los miomas uterinos en mujeres premenopáusicas con paridad satisfecha. En esta modalidad terapéutica convergen múltiples ondas de energía ultrasónica en un pequeño volumen tisular, lo que conduce a la destrucción térmica. No existe un tamaño máximo óptimo de leiomioma para este tipo de procedimiento, pero no solo el tamaño limita la técnica sino también la localización, vascularidad y número de miomas.

El procedimiento puede llevarse a cabo en mujeres con deseo de embarazo. El tamaño máximo susceptible de tratarse mediante esta técnica es de 10 cm; sin embargo, los factores considerados mayormente como contraindicación a la técnica son la adenomiosis extensa, cinco o más miomas y falta de contraste con el gadolinio.<sup>58</sup>

La disminución de los síntomas es aparente en los primeros tres meses después del procedimiento y esa mejoría permanece, al menos, 24 a 36 meses de seguimiento.<sup>59</sup>

Existen varios reportes y una serie de casos con embarazo posterior a la embolización de arterias uterinas. En esta serie de casos se reportaron 54 embarazos en 51 pacientes. El peso promedio de los fetos fue de 3.3 kg y 9% tuvo problemas de placentación.<sup>60</sup>

### Seguimiento de pacientes con miomatosis asintomática<sup>61,62</sup>

En la edad reproductiva el seguimiento es el habitual en una paciente con adecuado seguimiento ginecoobstétrico. Está demostrada la disminución espontánea del tamaño de los miomas en aproximadamente 5% de las pacientes, el periodo de regresión es de 6 meses a 3 años. El seguimiento de estas pacientes debe tomar en cuenta la aparición de síntomas o la posibilidad de que exista repercusión reproductiva por la existencia de los miomas; en estos escenarios clínicos habrá que tomar las medidas que se consideren pertinentes. El pronóstico en este grupo es bueno.

### Seguimiento de pacientes con inicio cercano de la menopausia<sup>61</sup>

Las mujeres asintomáticas solo requieren la consulta habitual con evaluación de los síntomas y control ultrasonográfico. Los miomas disminuyen de tamaño y los síntomas son menores cuando se inicia la menopausia; hay que informar de ello a las pacientes sintomáticas. Cuando las pacientes ya están en la menopausia, la terapia hormonal de reemplazo no está contraindicada en estas circunstancias, no origina nuevos miomas, pero sí puede haber un crecimiento mínimo de los miomas preexistentes que no tiene trascendencia clínica aparente. Este grupo de pacientes tiene pronóstico muy bueno.



### Posibilidad de tumor maligno en pacientes con miomatosis<sup>61</sup>

A la mayoría de las pacientes de todas las edades con miomatosis uterina y asintomáticas puede darse el seguimiento normal en la consulta externa. La posibilidad de una neoplasia (leiomiocarcinoma) es de 0.2%. En pacientes premenopáusicas el crecimiento rápido de un leiomioma no aumenta la posibilidad de transformación maligna. En las mujeres posmenopáusicas el crecimiento rápido puede implicar riesgo de malignidad y debe evaluarse cuidadosamente. Hay otros procesos malignos que pueden causar hemorragia uterina anormal (cáncer cervicouterino y de endometrio) y coincidir con miomatosis, hay que detectarlos o descartarlos. En pacientes con miomatosis la posibilidad de una neoplasia es muy baja, y el pronóstico es excelente.

### Seguimiento de la paciente con miomas, asintomática y sin deseo de concebir<sup>61</sup>

El seguimiento es el habitual de la consulta ginecológica, aunque el caso debe revalorarse nuevamente si reaparecen los síntomas para tomar las medidas pertinentes. Siempre debe informarse a la paciente el significado de la reducción de la reserva ovárica y contemplar las opciones reproductivas. El pronóstico es bueno cuando solo se contempla la existencia de los miomas, la disminución de la cohorte folicular produce efectos reproductivos adversos.

### Seguimiento de la paciente con miomas, sintomática y sin deseo de embarazo<sup>61</sup>

Si fue tratada con fármacos debe analizarse la evolución clínica de los síntomas y hacer control mediante ultrasonido en la consulta externa. No hay evidencia actual que indique que los tratamientos repetidos con acetato de ulipristal incrementen el riesgo de hiperplasia endometrial o cáncer de endometrio; no parece ser neces-

rio evaluar de rutina esta condición clínica. Si no desea concebir en el momento actual no es menester la evaluación de la cavidad uterina. Cuando la paciente quiera embarazarse hay que valorar: la edad, tamaño de los miomas y el estado de la cavidad uterina. Con el paso del tiempo la disminución de la reserva ovárica afecta el pronóstico reproductivo.

### Seguimiento de la paciente con algún procedimiento quirúrgico<sup>61,62</sup>

La histerectomía es curativa y requiere el seguimiento habitual para estos casos y la terapia de reemplazo pertinente si se efectuó ooforectomía bilateral. A las pacientes con miomectomía se les da seguimiento en la consulta habitual para evaluar las características de la hemorragia uterina y saber si la ultrasonografía reporta alguna anomalía. Las pacientes tratadas con miomectomía pueden tener crecimiento de otros miomas o recurrencia de los síntomas. No obstante, el pronóstico es bueno. En el seguimiento del embarazo recordar la posibilidad de ruptura uterina y la indicación de cesárea programada con buen pronóstico para las pacientes.

## RECOMENDACIONES

### Mujeres asintomáticas

Se sugiere el tratamiento expectante, excepto en caso de hidronefrosis moderada o severa o en quienes tengan un mioma submucoso resecable mediante histeroscopia (Grado 2C), con deseos de embarazo.

### Mujeres posmenopáusicas

En ausencia de terapia hormonal, los miomas casi siempre disminuyen de tamaño y dejan de provocar síntomas; por lo tanto, no se justifica la intervención. Se sugiere la evaluación para descartar la posibilidad de sarcoma en una mujer





posmenopáusica con masa pélvica aumentada de tamaño. (Grado 2C)

### *Miomas submucosos*

En las pacientes con miomas sintomáticos (sangrado, antecedente de abortos) se recomienda la miomectomía histeroscópica. Este procedimiento permite la fertilidad sin afectar la integridad del miometrio, pero también es una opción en las que no desean otro embarazo, por la poca invasión del procedimiento. La miomectomía abdominal está indicada en pacientes con miomas submucosos no resecables mediante histeroscopia. (Grado 1C)

### *Mujeres premenopáusicas con deseo de fertilidad*

Debido a la falta de información acerca de la seguridad de otros procedimientos, se recomienda la miomectomía abdominal para el tratamiento de los miomas intramurales y subserosos sintomáticos en pacientes con deseo reproductivo y sin contraindicaciones para el acceso quirúrgico. La miomectomía histeroscópica es el acceso de preferencia para los miomas submucosos. (Grado 1B)

La miomectomía laparoscópica es una opción para pacientes con tamaño uterino menor a las 17 semanas o con pocos miomas subserosos o intramurales. La integridad de la incisión uterina no se ha evaluado de manera sistemática, pero puede ser inferior a la lograda en la miomectomía abdominal. Es necesario informar a las pacientes acerca de la posibilidad de ruptura uterina durante el embarazo. (Grado 2C)

### *Mujeres sin deseos de fertilidad*

La histerectomía es el procedimiento definitivo para el alivio de los síntomas y la prevención de la posibilidad de recurrencia. (Grado 1B)

## REFERENCIAS

1. Donnez J, Dolmans MM. Uterine fibroid management: from the present to the future, Human Reproduction Update 2016;1-22.
2. Bulun SE. Uterine Fibroids. N Engl J Med 2013;369:14.
3. Lauren A, Wise MSC, Laughlin-Tommaso SK. Epidemiology of Uterine Fibroids: From Menarche to Menopause. Clin Obstetrics and gynecology 2016;59(1).
4. Manyonda IT. Medical management of fibroids. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynecology 2008;22(4):655-676.
5. Xinmei Zhang, M.D., Bangchun Lu, M.D., Xiufeng Huang, M.D., Hong Xu, M.D., Caiyun Zhou, M.D., and Jun Lin, M.D., Innervation of endometrium and myometrium in women with painful adenomyosis and uterine fibroids, Fertility and Sterility Vol. 94, No. 2, July 2010.
6. Bulun SE. Uterine fibroids. N Engl J Med 2013;369:1344-1355. (Revisión10. Bulun SE. Uterine fibroids. N Engl J Med 2013;369:1344-1355. (Revisión).
7. Ortiz RME, Matute LA, Martínez CN. Miomatosis uterina. An Med 2009;54:222-233 (Revisión).
8. Kim JJ, Elizabeth C. Sefton, The role of progesterone signaling in the pathogenesis of uterine leiomyoma, Molecular and Cellular Endocrinology 358 (2012) 223–231.
9. Andrea Ciavattini, Jacopo Di Giuseppe, Piergiorgio Stortoni, Nina Montik, Stefano R. Giannubilo and Pietro Litta. Uterine fibroids: pathogenesis and interactions with endometrium and endomyometrial junction. Obstetrics and Gynecology International. (Annual 2013).
10. Paul J. Hoffman, B.S., Dawn B. Milliken, B.S., Laurie C. Gregg, M.D., Ryan R. Davis, B.S., and Jeffrey P. Gregg, M.D. Molecular characterization of uterine fibroids and its implication for underlying mechanisms of pathogenesis. FERTILITY AND STERILITY VOL. 83, NO. 3, SEPTEMBER 2004.
11. Nathalie Chabbert-Buffet, M.D., Ph.D., Nathalie Esber, M.Sc., and Philippe Bouchard, M.D. Fibroid growth and medical options for treatment. Fertil Steril 2014;102: 2014 by American Society for Reproductive Medicine
12. Joaquín Calaf, Maria Arqué, Oriol Porta y Emanuela D'Angelo. El mioma como problema clínico. Med Clin (Barc). 2013;141(Supl 1):1-6.
13. Masanori Ono, Wenan Qiang, Vanida Ann Serna, Ping Yin, John S. Coon V, Antonia Navarro, Diana Monsivais, Toshiyuki Kakinuma, Matthew Dyson, Stacy Druschitz, Kenji Unno, Takeshi Kurita, Serdar E. Bulun, Role of Stem Cells in Human Uterine Leiomyoma Growth. PLoS ONE 7(17): e36935. doi:10.1371/journal.pone.0036935, May 2012 | Volume 7 | Issue 5 | e36935.
14. Shilpa Bhandari, Ishita Ganguly, Pallavi Agarwal, Aparna Singh, Nitika Gupta Effect of myomectomy on endometrial cavity: A prospective study of 51 cases. Journal of Human Reproductive Sciences, Volume 9, Issue 2, Apr - Jun 2016.

15. Sara M. Drayer, William H. Catherino, Prevalence, morbidity, and current medical management of uterine leiomyomas, *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 131 (2015) 117–122
16. Bruce D. Pier and G. Wright Bates, Potential causes of subfertility in patients with intramural fibroids. *Fertility Research and Practice* (2015) 1:12.
17. Kinza Younas MBBS MRCOG MD, Essam Hadoura MRCOG MB ChB, Franz Majoko MBBS MRCOG PhD, d, Adnan Bunkheila. A review of evidence-based management of uterine fibroids. *The Obstetrician & Gynaecologist* 2016;18:33–42.
18. Parker WH. Etiology, symptomatology, and diagnosis of uterine myomas. *Fertil Steril.* 2007;87:725–736. Nelson AL, Ritchie JJ. Severe anemia from heavy menstrual bleeding requires heightened attention. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213:97.
19. Molly B. Moravek and Serdar E. Bulun, Endocrinology of uterine fibroids: steroid hormones, stem cells, and genetic contribution. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2015, 27:276–283.
20. Lippman SA, Warner M, Samuels S, et al. Uterine fibroids and gynecologic pain symptoms in a population-based study. *Fertil Steril.* 2003;80: 1488–1494.
21. Zimmermann A, Bernuit D, Gerlinger C, Schaeffers M, Geppert K. Prevalence, symptoms and management of uterine fibroids: an international internet-based survey of 21,746 women. *BMC Womens Health* 2012;12:6 Ferrero S, Abbamonte LH; Uterine myomas, dyspareunia, and sexual function. *Fertil Steril.* 2006;86(17):1504.
22. Zepiridis LI, Grimbizis GF, Tarlatzis BC. Infertility and uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2015;S1521-6934:00235-00237.
23. Cakmak H, Taylor HS. Implantation failure: molecular mechanisms and clinical treatment. *Hum Reprod Update.* 2011;17:242–53. Ben-Nagi J, Miell J, Mavrelou D, Naftalin J, Lee C, Jurkovic D. Endometrial implantation factors in women with submucous uterine fibroids. *Reprod Biomed Online.* 2010;21:610–5.
24. Baird DD, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: Ultrasound evidence. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188(1):100-107.
25. Zimmermann A, Bernuit D, Gerlinger C, Schaeffers M, Geppert K. Prevalence, symptoms and management of uterine fibroids; an international internet-based survey of 21,746 women. *BMC Womens Health* 2012;12:6. Available at: <http://www.biomedcentral.com/1472-6874/12/6>.
26. Parker WH. Etiology, symptomatology, and diagnosis of uterine myomas. *Fertil Steril.* 2007;87(4):725-736.
27. Donnez J, Jadoul P. What are the implications of myomas on fertility? A need for a debate? *Hum Reprod* 2002;17:1424-30.
28. Sinclair DC, Mastroyannis A, Taylor HS. Leiomyoma simultaneously impair endometrial BMP-2-mediated decidualization and anticoagulant expression through secretion of TGF-beta3. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:412-21.
29. Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril.* 2009;91(4):1215-1223.
30. Klatsky PC, Tran ND, Caughey AB, Fujimoto VY. Fibroids and reproductive outcomes: a systematic literature review from conception to delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(4):357-366.
31. Lethaby A, Vollenhoven B, Sowter M. Pre-operative GnRH analogue therapy before hysterectomy or myomectomy for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(2):CD000547.
32. Klatsky PC, Tran ND, Caughey AB, Fujimoto VY. Fibroids and reproductive outcomes: a systematic literature review from conception to delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(4):357-366.
33. Trefoux Bourdet A, Luton D, Koskas M. Clinical utility of ulipristal acetate for the treatment of uterine fibroids; current evidence. *Int J Womens Health* 2015; 7: 321–330. Revisión.
34. Donnez J, Tomaszewski J, Vázquez F, Bouchard P, Lemieszczuk B, Baró F, Nouri K, Selvaggi L, Sodowski K, Bestel E, Terrill P, Osterloh I, Loumaye E. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *N Engl J Med* 2012; 366: 421-432. double-blind noninferiority trial, we randomly assigned
35. Beth W, Aydin A. Options for medical treatment of myomas. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2006;33:97-113
36. Donnez J, Dolmans M-M. Uterine fibroid management: from the present to the future. *Human Reprod Update* 2016; 1-22. Revisión.
37. Donnez J, Vázquez F, Tomaszewski J, Nouri K, Bouchard P, Fauser BCJM, Barlow DH, Palacios S, Donnez O. Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertil Steril* 2014; 101: 1565–1573. Repeated intermittent open-label UPA courses, each followed by randomized double-blind norethisterone acetate (NETA) or placebo.
38. Donnez J, Hudecek R, Donnez O, Matule D, Ahrendt H-J, Zatik J, Kasilovskiene Z, Dumitrascu MC. Efficacy and safety of repeated use of ulipristal acetate in uterine fibroids. *Fertil Steril* 2015; 103: 519–527. Double-blind, randomized
39. Donnez J, Donnez O, Matule D, Ahrendt H-J, Hudecek R, Zatik J, Kasilovskiene Z, Dumitrascu MC, Fernandez H, Barlow DH, Bouchard P, Fauser BCJM, Bastel E, Loumaye E. Long-term medical management of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertil Steril* 2016; 105: 165–173. Double-blind, randomized
40. De Falco M, Staibano S, Mascolo M, Mignogna C, Improda I, Ciociola F, et al. Leiomyoma pseudocapsule after pre surgical treatment with gonadotropin-releasing hormone agonists: relationship between clinical features and immunohistochemical changes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;144:44-7.



41. Frederick S, Frederick J, Fletcher H, Reid M, Hardie M, Gardner W. A trial comparing the use of rectal misoprostol plus perivascular vasopressin with perivascular vasopressin alone to decrease miometrial bleeding at the time of abdominal myomectomy. *Fertil Steril* 2013;100:1044-9
42. Shokeir TA. Hysteroscopic management in submucous fibroids to improve fertility. *Arch Gynecol Obstet* 2005;273:50-4.
43. Zupi E, Piredda A, Marconi D, Townsend D, Exacoustos C, Arduini D, Szabolcs B. Directed laparoscopic cryomyolysis: a possible alternative to myomectomy and/or hysterectomy for symptomatic leiomyomas. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190(3):639.
44. Arcangeli S, Pasquarette MM. Gravid uterine rupture after myolysis. *Obstet Gynecol*. 1997;89(5 Pt 2):857.
45. Wallace EE, Vlahos NF. Uterine myomas: an overview of development, clinical features, and management. *Obstet Gynecol*. 2004;104(2):393.)
46. American Association of Gynecologic Laparoscopists (AAGL). Practice report: practice guidelines for laparoscopic/subtotal supracervical hysterectomy. *J Min Invas Gynecol* 2014;21:9-16.
47. García CR. Management of the symptomatic fibroid in women older than 40 years of age: hysterectomy or myomectomy? *Obstet Clin North Am* 1993;20:337-48
48. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine; Society for Reproductive Surgeons. Pathogenesis, consequences, and control of peritoneal adhesions in gynecologic surgery. *Fertil Steril* 2007;88:21-6.
49. Bocca S, Stadtmayer L, Oehninger S. Uncomplicated full term pregnancy after da Vinci-assisted laparoscopic myomectomy. *Reprod Biomed Online*. 2007;14(2):246.
50. Lönnerfors C, Persson J. Pregnancy following robot-assisted laparoscopic myomectomy in women with deep intramural myomas. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011 Sep;90(9):972-7. Epub 2011 Jul 20.
51. Ordulu Z, Dal cin P, Chong WWS, Choy KW, Lee C, Muto MG, et al. Disseminated peritoneal leiomyomatosis after laparoscopic supracervical hysterectomy with characteristic molecular cytogenetic findings of uterine leiomyoma. *Genes Chromosomes Cancer* 2010;49:1152-60
52. Ribic-Pucelj M, Cvjeticanin B, Salamun V. Leiomyomatosis peritonealis disseminata as a possible result of laparoscopic myomectomy- report of four cases. *Gynecol Surg* 2013;10:253-6
53. Derman SG, Rehnstrom J, Neuwirth RS. The long-term effectiveness of hysteroscopic treatment of menorrhagia and leiomyomas. *Obstet Gynecol*. 1991;77(4):591.
54. Hald K, Kløw NE, Qvigstad E, Istre O. Laparoscopic occlusion compared with embolization of uterine vessels: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2007;109(1):20.
55. Vilos GA, Vilos EC, Romano W, Abu-Rafea B. Temporary uterine artery occlusion for treatment of menorrhagia and uterine fibroids using an incisionless Doppler-guided transvaginal clamp: case report. *Hum Reprod*. 2006;21(1):269.
56. Gupta JK, Sinha AS, Lumsden MA, Hickey M Uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006
57. Van der Kooij SM, Bipat S, Hehenkamp WJ, Ankum WM, Reekers JA. Uterine artery embolization versus surgery in the treatment of symptomatic fibroids: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Oct;205(4):317.e1-18. Epub 2011 Mar 16.58. Funaki K, Fukunishi H, Sawada K. Clinical outcomes of magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery for uterine myomas: 24-month follow-up. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009;34(5):584.
58. Stewart EA, Gostout B, Rabinovici J, Kim HS, Regan L, Tempany CM. Sustained relief of leiomyoma symptoms by using focused ultrasound surgery. *Obstet Gynecol*. 2007;110(2 Pt 1):279.
59. Rabinovici J, David M, Fukunishi H, Morita Y, Gostout BS, Stewart EA, MRgFUS Study Group. Pregnancy outcome after magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery (MRgFUS) for conservative treatment of uterine fibroids. *Fertil Steril*. 2010;93(1):199.
60. Vilos GA, Allaire C, Laberge P-Y, Leyland N. The Management of Uterine Leiomyomas. *J Obstet Gynaecol Can* 2015; 37: 157-178. clinical practice guideline
61. Donnez J, Dolmans M-M. Uterine fibroid management: from the present to the future. *Human Reprod Update* 2016;1-22. Revisión