



Leiomiomatosis uterina. Aspectos epidemiológicos, fisiopatogénicos, reproductivos, clínicos y terapéuticos

Víctor Manuel Vargas-Hernández,* Víctor Manuel Vargas-Aguilar,**
José María Tovar-Rodríguez,* Kathy Flores-Barríos,***
Gustavo Acosta-Altamirano,* Mario Adán Moreno-Eutimio****

RESUMEN

Los leiomiomas uterinos son tumores benignos del músculo liso de crecimiento lento, la mayoría de las pacientes no presentan síntomas o se descubren durante una exploración ginecológica rutinaria. Las manifestaciones clínicas se presentan en 20 a 40% con hemorragia uterina anormal, dolor pélvico crónico, pesantez pélvica y ocasionalmente alteraciones reproductivas relacionadas con el tamaño y localización de los leiomiomas. El manejo médico es para mejorar la sintomatología o facilitar la cirugía, particularmente si es conservadora, evitando las complicaciones asociadas a la intervención. Los avances tecnológicos en cirugía de mínima invasión, imagenológica intervencionista, nuevos fármacos y un mejor conocimiento de la biología tumoral de los leiomiomas, han remplazado a la histerectomía como tratamiento tradicional. Los leiomiomas uterinos comúnmente se encuentran en mujeres en edad reproductiva, donde la mayoría no requiere tratamiento debido a su benignidad y sólo cuando interfiere con su calidad de vida deben tratarse de manera individual.

Palabras clave: Leiomiomas, genética, reproducción, embarazo, laparoscopia, histeroscopia, histerectomía, tratamiento hormonal, embolización.

ABSTRACT

The uterine leiomyomas are benign smooth muscle tumors of slow growth, most patients are asymptomatic or discovered during a routine gynecological examination. Clinical manifestations occur in 20-40% with abnormal uterine bleeding, chronic pelvic pain, pelvic heaviness and occasionally reproductive alterations related to the size and location of leiomyomas. The medical management is to improve symptoms or facilitate surgery, particularly if conservative avoiding the complications associated with surgery. Technological advances in minimally invasive surgery, interventional imagenological, new drugs and a better understanding of tumor biology of leiomyomas have replaced the traditional treatment hysterectomy. The uterine leiomyomas commonly found in women of reproductive age, which most do not require treatment because of their kindness and only when it interferes with their quality of life should be treated individually.

Key words: Leomyomas, genetics, reproduction, pregnancy, laparoscopy, hysteroscopy, hysterectomy, hormone therapy, embolization.

INTRODUCCIÓN

Los leiomiomas (LM) uterinos son tumores benignos monoclonales que histopatológicamente surgen de la proliferación del músculo liso y tejido conectivo del útero, son de crecimiento lento¹ y la degeneración maligna es menor a 1.0% y tan bajo como 0.2%. A pesar de que su

causa es desconocida, existe evidencia de que estrógenos y progestágenos favorecen su crecimiento, ya que rara vez se desarrollan antes de la menarca y remiten después de la menopausia, considerándose hormonodependientes;² son un problema de salud pública.³

La prevalencia mundial de LM varía de 5 a 21%; aumenta con la edad: 1.8% en mujeres de 20 a 29 años de edad y 14.1% en mayores de 40 años;² 60% se desarrollan en mujeres en edad reproductiva y 80% durante toda su vida con predominio en la raza negra;³ en mujeres de 35 y 49 años de edad, con historia clínica y ultrasonido (US) diagnóstico, la incidencia es de 60% y en mujeres afroamericanas

* Dirección de Investigación, Hospital Juárez de México, Secretaría de Salud.
** Residente de Ginecología Oncológica, Hospital de Oncología, CMN Siglo XXI, IMSS.
*** Clínica de Salud Femenina.
**** Laboratorio de Inmunobiología, Dirección de Investigación, Hospital Juárez de México.

aumenta a 80% a los 50 años, mientras que en mujeres caucásicas la incidencia fue de 40% a la edad de 35 años y 70% a los 50 años de edad;² se diagnostican comúnmente en 25 a 30% en mujeres mayores de 35 años y 77% se reporta en autopsias de mujeres muertas por diversas causas. Además de la raza, otros factores de riesgo (FR) son menarca temprana, predisposición familiar y sobrepeso; la multiparidad y el tabaquismo protegen contra su desarrollo.²

ASPECTOS CLÍNICOS DE LOS LEIOMIOMAS

A nivel mundial la edad media al hacer el diagnóstico varía de 34.8 ± 7.6 .² La frecuencia de hemorragia uterina anormal (HUA) en mujeres con diagnóstico de LM es 59.8% comparadas en mujeres sin diagnóstico (37.4%) ($p < 0.001$) (Cuadro 1).²

La mayoría de las mujeres con LM son asintomáticas y a menudo no son diagnosticadas o se descubre durante una exploración ginecológica rutinaria.^{1 2} Las mujeres sintomáticas suelen quejarse de hemorragia uterina intensa y prolongada, molestias urinarias e intestinales y dispareunia,^{2,4} que afectan negativamente la vida sexual, las relaciones familiares y laborales. Diez por ciento se asocia con problemas de infertilidad y 1 a 3% son causa de ésta. Esta sintomatología se relaciona con el tamaño y localización de los LM.²

LEIOMIOMAS UTERINOS Y CAPACIDAD REPRODUCTIVA

Existen muchas controversias relacionadas con la reproducción en mujeres con LM. En mujeres infértiles, en particular aquéllas con infertilidad inexplicada, los LM a menudo son considerados como una causa, al afectar el transporte normal de gametos o embriones a través del tracto genital, alterando el desarrollo normal del embarazo e implantación del embrión en el útero.

Los LM submucosos e intramurales provocan distorsión de la cavidad uterina que impiden la implantación del embrión con pérdida de éste.² Los LM no afectan la fertilidad y la cirugía en la mayoría de éstas no está indicada;²⁻⁷ pero no toman en cuenta factores importantes como tamaño, ubicación, edad, métodos diagnósticos y número de LM, los cuales originan confusión afectando la evidencia sobre el impacto de los LM sobre la función reproductora, creando controversia sobre el manejo recomendado en estas mujeres para mejorar su fertilidad.⁷ La tasa de embarazo clínico y tasa de recién nacidos vivos se reduce 70% en mujeres con LM submucosos y las mujeres bajo manejo de ART con estos mismos tienen peor pronóstico comparadas con mujeres sin LM, incluyendo menor tasa de embarazo clínico, implantación y recién nacidos vivos.^{2-4,8 9} Los LM intramurales no afectan la tasa de embarazo, implantación embrionaria ni ciclos de ART [OR: 1,41 (IC del 95%: 0.67 a

Cuadro 1. Frecuencia de la sintomatología en mujeres con y sin diagnóstico de leiomiomatosis uterina.

	Con diagnóstico (%)	Sin diagnóstico (%)	valor de p
Hemorragia abundante	59.8%	37.4%	< 0.001
Polimenorrea o menstruación > 7 días	37.3%	15.6%	< 0.001
Hemorragia intermenstrual	33.3%	13.5%	< 0.001
Proiomenorrea, ciclos menstruales < 21 días	28.4%	15.2%	< 0.001
Menstruación irregular	36.3%	23.9%	< 0.001
Hemorragia sin relación con la menstruación	10.9%	18.7%	< 0.001
Ausencia de menstruación	13.9%	11.8%	0.015
Opsomenorrea, ciclos menstruales > 38 días	16.7%	14.8%	0.048
Oligomenorrea, menstruación < 2 días	13.1%	15.5%	0.012
Pesantez pélvica	32.6%	15.0%	< 0.001
Dolor pélvico crónico	14.5%	2.9%	< 0.001
Dispareunia	23.5%	9.1%	< 0.001
Dolor periovulatorio	31.3%	17.1%	< 0.001
Dolor posmenstruación	31.3%	17.1%	< 0.001
Dismenorrea	10.8%	5.4%	< 0.001
Dolor al ir al baño	10.8%	5.4%	< 0.001
Calambres durante la menstruación	50.2%	47.0%	< 0.14
Dolor pélvico premenstrual	48.7%	47.2%	0.246



2.98), 1.75 (IC 95%: 0.90-3.39), 1.36 (IC del 95%: 0.58-3.15), respectivamente],^{2-4,9} además, tres de cada 25 genes asociados con la implantación se expresan de manera anormal en mujeres con LM intramurales;²⁻⁴ también se reporta reducción del embarazo clínico en pacientes con LM > 4 cm (29 vs. 52%, $p = 0.025$). comparadas con mujeres sin LM; demostrando un impacto negativo de éstos cuando se emplean ART; en pacientes sin y con LM de tamaño promedio 2.1 ± 0.8 , 3.7 ± 1.2 por centímetro; al corregir la edad y número promedio de embriones transferidos para la implantación fueron menores (OR 0.62, IC 95% 0.48 a 0.80), embarazo clínico (OR 0.66, IC 95% 0.48 a 0.89) y recién nacidos vivos (OR 0.69, IC del 95% IC 0.50-0.95), demostrando un impacto negativo sobre el manejo de ART que tienen los LM que no distorsionan la cavidad intrauterina; principalmente los grandes, mayores de 3 cm, que afectan la implantación.^{2-4,7-9} La miomectomía mejora los resultados de las ART.²⁻⁴ Los LM subserosos que afectan más de 50% del volumen total de la serosa uterina, no afectan la implantación ni el embarazo clínico (OR 1.0, IC 95% 0.8-1.2) o el alumbramiento (OR 0.9, IC 95% 0.7-1.1).

FISIOPATOGENIA DE LOS LEIOMIOMAS

Los FR son antecedentes heredo-familiares, raza negra, edad, nuliparidad y obesidad.⁴

El crecimiento y regresión varían entre los LM; el crecimiento rápido durante la edad reproductiva no se relaciona con mayor riesgo de malignidad, en 0.23% se desarrolla algún tipo de sarcoma uterino y 0.27% un leiomiomasarcoma.^{2,3} Durante el embarazo la mayoría no sufre cambios en el tamaño, incluso 80% reduce su tamaño de manera espontánea a los cinco meses del puerperio.¹ Estos cambios que se producen en el útero y en forma natural durante la edad reproductiva, explican un efecto protector de la paridad sobre el riesgo de desarrollarlos. La heterogeneidad de los LM se origina por diferencias biológicas y su crecimiento y desarrollo durante mucho tiempo se ha asociado con hormonas sexuales, principalmente los estrógenos, y diversos factores (Figura 1).

Los estrógenos y progesterona desempeñan un papel importante en la biología tumoral del LM; la raza negra tiene mayor incidencia de polimorfismos en los receptores de estrógenos α (RE- α).²⁻⁴ La mayoría de LM (60%) son cromosómicamente normales y 40% presenta alteraciones cromosómicas o del cariotipo con varios reordenamientos de predominio común, los cariotipos específicos están asociados con su tamaño y ubicación uterina, también existen diferencias en los perfiles genéticos. Las alteraciones citogenéticas específicas, que incluyen translocaciones en-

tre cromosomas 12 y 14, trisomía 12, translocaciones entre cromosomas 6 y 10 y deleciones en cromosomas 3 y 7, la translocación (12:14) es la anomalía citogenética más común (20%). El antagonismo de la HMGA2 *in vitro* condujo a la senescencia celular del LM y disminución de su proliferación.^{2-4,10} Los LM cromosómicamente anormales generalmente son más grandes y submucosos;¹¹ también forman parte de los síndromes hereditarios de cáncer, como el síndrome hereditario de leiomiomatosis y cáncer de células renales (HLRCC), síndrome autosómico dominante que predispone a LM benignos en la piel y útero a edad temprana o al desarrollo temprano de carcinoma de papilar renal; además este gene, fumarato hidratasa (FH), provoca mayor riesgo de sarcomas uterinos, codifica la enzima del ciclo de Krebs responsable de la conversión de fumarato a malato⁷ y está indicado el tamizaje familiar.^{2-4,7,11}

Otro síndrome asociado a LM es el de Alport, que es una nefropatía progresiva y su causa más común de la herencia está ligada a la transmisión del cromosoma X; este síndrome se asocia con LM debido a defectos en los genes COL4A5 y COL 4A6.¹¹

Las tecnologías de secuenciación actuales permiten estudios de tamizaje del genoma para identificar los genes asociados con la susceptibilidad a los LM.¹² La STE20-like quinasa se expresa en la proliferación mioblástica y es activado por alteraciones epiteliales.¹³

Otro producto del gene localizado en la región de la A-quinasa, proteína-13 de anclaje (AKAP13). A-quinasa es una proteína de anclaje que está asociada con filamentos del citoesqueleto de las células del LM.^{2-4,13} La desregulación en estos procesos a través de mutaciones es responsable del fenotipo fibrótico de los LM.

De las mutaciones comunes que ocurren en LM, 70% se presenta en el complejo mediador de la subunidad 12 (MED12), un regulador transcripcional.¹⁴ Este complejo coactivador interactúa directamente con la función de los receptores de estrógenos (RE) α y β y mejoran la función del RE *in vitro*,¹⁵ explicando el aumento del crecimiento de LM.

Los estudios genéticos con microarreglos indican que los LM son una enfermedad fibrótica y los genes implicados en la fibrosis, producción de ECM y su mantenimiento, está alterada y la expresión genética entre LM y miometrio que representa 30%.¹⁶ En la etiología la ECM anormal de LM implica al factor transformador del crecimiento- β (TGF- β), factor de crecimiento con actividad profibrótica y TGF- β 3 que es la principal isoforma expresada en tracto reproductor femenino y sus receptores se encuentran en LM y miometrio normal.²⁻⁴ Los cambios epigenéticos también han sido implicados en su formación.^{2-4,13,17}

El factor de crecimiento de desregulación angiogénica y el factor de crecimiento de fibroblastos son la vía clave

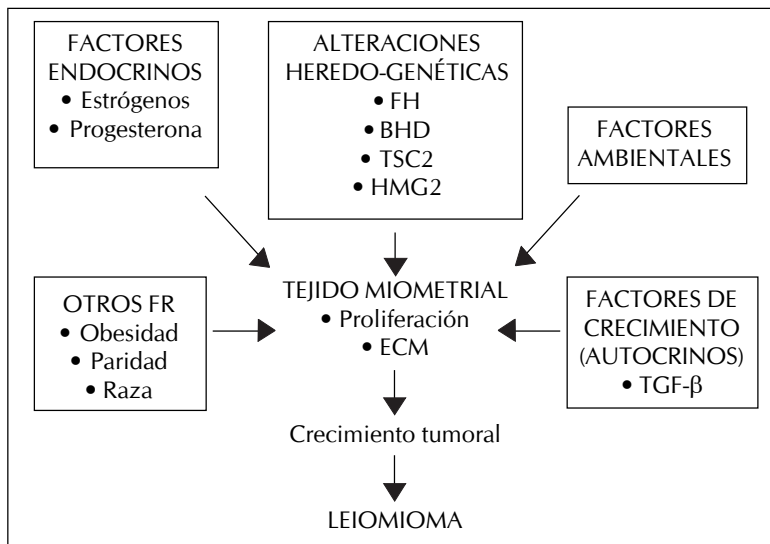


Figura 1. Etiología de los leiomiomas es heterogénea. Las alteraciones hereditarias y genéticas en los genes FH, BHD y TSC2 y las alteraciones somáticas que afectan a los genes HMG2A contribuyen al desarrollo de los leiomiomas, además de otros factores de riesgo como obesidad, paridad y raza. El crecimiento tumoral se produce por la proliferación celular tumoral y producción de matriz extracelular (ECM) ocasionados por factores endocrinos (estrógenos y progesterona) y en forma autocrina por factores de crecimiento entre otros. TGF-β: factor de crecimiento transformante beta.

de muchos LM. Los análisis de microarreglos han reportado que 25% de los genes expresados diferencialmente entre el miometrio y LM están implicados en la transformación de la señalización del TGF-β, colágeno y la producción de ECM.^{2-4,18,19}

IMAGENOLÓGÍA EN LEIOMIOMAS

Las modalidades de imagen para la evaluación de LM son el US, transabdominal y transvaginal, resonancia magnética (RM), radiografías de la pelvis y tomografía computarizada (TC).^{2,4,7 20}

El US es el método de imagen de elección para la detección y evaluación de LM (la mayoría es intramural) que se encuentra en el miometrio o son submucosos o subserosos y suelen ser concéntricos, como masas sólidas, hipoeoicas, que absorben ondas sonoras y causan sombra acústica; varían en su grado de ecogenicidad, son heterogéneos o hiperecoicos, dependiendo de la cantidad de tejido fibroso y/o calcificación, también tienen componentes anecoicos resultantes de necrosis. Los LM del segmento uterino inferior que obstruyen el canal uterino desplazan la banda ecogénica endometrial^{2-4 20} (Figura 2).

La RM tiene un papel importante en la definición de la anatomía del útero y los ovarios, así como en la evaluación de su patología cuando los resultados de otros estudios son confusos; es útil para la miomectomía. La sensibilidad es de 86-92%, especificidad 100% y precisión 97% (Figura 3).

Las radiografías convencionales tienen un papel limitado en el diagnóstico LM y sólo los calcificados se identifican y los grandes se ven como masa inespecífica de



Figura 2. Ultrasonido transabdominal sagital que muestra un leiomioma heterogéneo predominantemente hipoeoico en la parte posterior.

tejidos blandos en la pelvis que desplaza las asas intestinales (Figura 4).

COMPLICACIONES PERINATALES ASOCIADAS A LOS LEIOMIOMAS UTERINOS

Durante el control prenatal en el primer trimestre, el US demuestra que su prevalencia durante el embarazo es de 10 a 20%.²⁻⁴ El dolor abdominal es la complicación más común durante el embarazo (15%) y están implicados con complicaciones perinatales; aborto espontáneo 22% y con

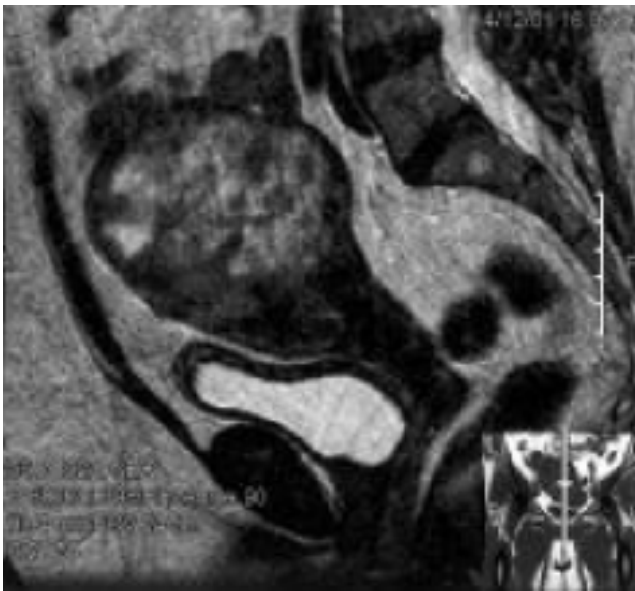


Figura 3. Imagen sagital de resonancia magnética en T2 que muestra un gran leiomioma heterogéneo en el fondo uterino.



Figura 4. La TC muestra leiomiomas subserosos, de 2.3 a 2.5 cm, en la parte anterior derecha del fondo uterino.

diagnóstico por US; durante el primer trimestre se incrementa al doble la pérdida del embarazo en comparación con controles (14 vs. 7.6%).^{2,7,13,14}

Las mujeres con LM tienen mayores tasas de cesáreas que las mujeres sin LM (48.8 vs. 13.3%); asociado con complicaciones antes del parto, mayor incidencia de mala presentación fetal, placentación anormal y obstrucción del parto; la decisión del nacimiento debe ser individualizada en función del tamaño, localización, antecedentes obstétricos y los LM de menor tamaño localiza-

dos en el segmento uterino tienen mayor riesgo de cesárea.^{2-4,7,21,22}

La placentación anormal se asocia con desprendimiento prematuro de placenta y se relaciona con LM retroplacentarios (OR 2.1, IC 95% 1.4-3.0); mujeres con LM tienen mayor riesgo de placenta previa (OR 2.2, IC 95% 1.5 a 3.2) y restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) (OR 2.5, IC 95% 1.2-5.0).^{2-4,21,22}

MANEJO DE LOS LEIOMIOMAS

El tratamiento de los LM a nivel mundial varía mucho y el tratamiento médico es el más variable (55.8 a 18.5%); las diferentes opciones terapéuticas disponibles son: observación, tratamiento médico y quirúrgico (miomectomía, embolización de la arteria uterina, resonancia magnética e histerectomía, principalmente). Los avances tecnológicos en cirugía de mínima invasión, imagenología intervencionista y nuevos fármacos, permiten alternativas para la prevención de estos tumores, incluyen ácido retinoico, pirfenidona, fármacos antifibróticos, componentes de té verde²⁻⁴ y vitamina D, que están dirigidas a la sintomatología inicial.²⁻⁶ El 77% de mujeres que sólo eligen observación no sufren daño ni cambios significativos y esta conducta expectante está considerada durante los últimos años de la transición a la menopausia, porque después de la menopausia los LM disminuyen de tamaño;³ las mujeres no requieren tratamiento quirúrgico incluso si el crecimiento es rápido; sin embargo, cuando afectan la calidad de vida se tratan de acuerdo con el deseo de la paciente y gravedad de los síntomas.^{2,5,16}

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Comprenden la miomectomía, ablación endometrial o histerectomía. Sin embargo, el manejo depende de la edad de la mujer, deseo de fertilidad futura, antecedentes reproductivos y obstétricos, localización, número y tamaño de LM. En la mayoría de los países, a más de la mitad de los casos se les realiza cirugía, la histerectomía es el principal tipo de cirugía,^{2,4,23} seguido de la miomectomía. Las afecciones médicas graves, anemia severa u obstrucción ureteral, síntomas que comprometen la calidad de vida por hemorragia, dolor, pesantez pélvica e incontinencia, también son indicaciones de cirugía y la miomectomía mejora los síntomas en 80%.^{2,4}

La miomectomía por diferentes vías de abordaje es el estándar de manejo en mujeres sin paridad satisfecha en edad reproductiva; para LM submucosos se realiza por vía histeroscópica-quirúrgica; en LM intramurales o subserosos por laparoscopia, en particular cuando son menos de

tres; también por laparotomía con técnica de microcirugía está indicada.²⁻⁵

Más de 50% de pacientes infértiles con LM logran el embarazo espontáneo después de la miomectomía abierta o laparoscópica. Las pacientes con LM de gran tamaño (> 5 cm) bajo ART antes de la miomectomía demostraron mejores tasas de nacidos vivos (21 vs. 10%, $p < 0.05$) en comparación con aquéllas que no se les realizó miomectomía.^{2,5,10}

Miomectomía y ablación endometrial histeroscópica

Los LM submucosos que ocasionan HUA y pérdida del embarazo se extirpan por histeroscopia, mejorando la calidad de vida y tasa de embarazos; reduce la HUA en 82% para los LM submucosos pediculados (tipo 0), 86% en LM sésiles (tipo 1) y 68% para LM intramurales (tipo 2) y sólo se reportó cirugía adicional en 9.5% a los dos años, 10.8% a los cinco años y 26.7% en ocho años.^{2-4,13}

La ablación endometrial, con o sin miomectomía histeroscópica, también se considera en mujeres con paridad satisfecha; el tratamiento con el NovaSure® para ablación endometrial mejoró 95% a un año de seguimiento.^{2-4,11-13}

Miomectomía abdominal

Durante la miomectomía abdominal el riesgo de lesión intraoperatoria es menor; las complicaciones en la histerectomía abdominal se reportan en 13% (lesión vesical, ureteral, intestinal, absceso pélvico e íleo) comparada con la miomectomía 5% (lesión vesical y reintervención por obstrucción intestinal e íleo),¹⁶ otras complicaciones como hemorragia, morbilidad febril, procedimientos quirúrgicos no deseados, acontecimientos que amenazan la vida y rehospitalización no difieren.

La miomectomía de tumores grandes en relación con el tamaño de una embarazo de 16-36 semanas ocasionalmente se reporta lesión intestinal, vesical o reintervención por obstrucción intestinal, sin conversión a histerectomía.^{2,5,15}

Miomectomía e histerectomía laparoscópica

La indicación de miomectomía laparoscópica está limitada al tamaño y número de LM, que sean razonablemente eliminados, dificultad técnica del procedimiento laparoscópico; la asistencia con cirugía robótica ayuda al cirujano a evitar problemas técnicos, pero el coste y mayor tiempo quirúrgico deben ser considerados.²⁻⁴

La miólisis por coagulación no se ha recomendado laparoscópicamente, se asocia con formación de adherencias y posible ruptura uterina durante el embarazo y actualmente no está indicada.^{2-4,24}

La histerectomía es el tratamiento definitivo; la introducción de la laparoscopia ha generado importantes cambios y la tasa de histerectomías laparoscópicas se incrementó en las dos últimas décadas de 0.3 a 11.8% secundario a su seguridad y eficacia.^{2-4,23}

Radiología intervencionista

La UFE es un tratamiento eficaz para LM desde hace tres décadas, especialmente cuando la sintomatología es importante para requerir tratamiento quirúrgico y se ha convertido en uno de las principales manejos de éstos con resultados comparables a la miomectomía o histerectomía y la tasa de complicaciones es similar.²⁵

La disminución del tamaño tumoral y la sintomatología es de 42% y 77 a 86%, respectivamente; con satisfacción de las mujeres a tres meses de seguimiento de 91% y 3% requirió histerectomía antes de ocho meses después de UFE, 1.5% por complicaciones.²⁵ La estancia hospitalaria es corta (dos días, frente a cinco días para histerectomía). Aunque excepcional, las complicaciones por UFE pueden requerir histerectomía.²⁵

Tiene menor incidencia de complicaciones mayores a los seis meses con 8% de riesgo de repetir el procedimiento, debido a que los efectos de la UFE sobre fertilidad y embarazo no están claras y se desaconseja para las mujeres que consideran un embarazo en el futuro.^{2-4,26,27} La fertilidad después de la EAU es controvertida y su seguridad no ha sido establecida; se han reportado embarazos espontáneos en 61% o con ART en estas mujeres con UFE, abortos espontáneos de 13 a 16.7%, algunos casos de partos prematuros y placentación anormal (placenta acreta que requirió de cesárea-histerectomía y embarazos a término sin complicaciones); otros reportes han demostrado incremento del riesgo de complicaciones obstétricas, como abortos en el primer trimestre, mala presentación fetal, placentación anormal, RCIU y parto prematuro; también se reporta atrofia endometrial permanente y no se recomienda para las pacientes sin paridad satisfecha.²⁻⁴

Resonancia magnética de alta intensidad guiada por ultrasonido

La técnica de resonancia magnética de alta intensidad guiada por ultrasonido o *RM-Guided Focused Echography* (MRgFUS) está aprobada para el tratamiento de LM desde hace más de 10 años. Se reporta que en 80% se reduce el



tamaño, de 20 a 30% a dos años sin complicaciones a largo plazo, mejora la sintomatología 71% a seis meses después y 50% al año del tratamiento, 28% requiere miomectomía, UFE o histerectomía y no está recomendada para mujeres sin paridad satisfecha, aunque se han logrado embarazos a los ocho meses de seguimiento con tasa de recién nacidos vivos de 41% y tasa de aborto espontáneo de 28%.^{2,5 28 29}

A medida que la tecnología continúa desarrollándose, más estudios serán necesarios para evaluar los riesgos y eficacia de MRgFUS porque la tasa de recurrencia es alta y se asocia con efectos secundarios, como quemadura del espesor de la pared abdominal.^{2,4,28,30 31}

La crioterapia administrada con guía imagenológica de RM reduce el volumen tumoral en 65%, rango de 31 ± 28%, pero la eficacia y seguridad de estas técnicas requieren más estudios.³¹

TRATAMIENTO MÉDICO

Es para mejorar la sintomatología y, cuando está indicada la cirugía, facilitarla y evitar las complicaciones asociadas, además de reducir el tamaño tumoral y mejorar las condiciones clínicas de la mujer, se modulan los factores de crecimiento y receptores hormonales en las células del músculo liso y sistema vascular del LM¹⁻⁴ (Cuadro 2).

Anticonceptivos hormonales

Los anticonceptivos orales (AO) combinados, así como la píldora con sólo progestinas son efectivos para la hemorragia, pero no influyen sobre la historia natural de los LM.²⁻⁴

La administración de acetato de medroxiprogesterona a dosis de 150 mg cada mes durante seis meses disminuye la HUA en 30 a 70% y su volumen tumoral en forma temporal con menor eficacia que los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (α -GnRH).^{2-4 7} Alternativamente el endoceptivo o sistema intrauterino de liberación de levonorgestrel (LNG-IUS) en mujeres con 1 LM de 5 cm, menos de 50% de LM que ocupen la cavidad endometrial (tipo 2), se reduce 90% la pérdida de sangre al disminuir la cantidad y duración con aumento de la hemoglobina un año después su inserción.²⁻⁴

Hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH)

Los agonistas de GnRH inducen hipogonadotropismo que limitan la duración del tratamiento y los LM vuelven a crecer después de interrumpirlos; se usan antes de la cirugía por tres meses, disminuyen el tamaño y

vascularización, facilitando la cirugía, y disminuyen la morbilidad.

En mujeres perimenopáusicas se desarrolla menopausia espontánea evitando el crecimiento tumoral; son considerados a corto plazo y en una de cada 34 se evita la cirugía. Los antagonistas de GnRH compiten por la unión de los receptores de GnRH, a diferencia de los agonistas de GnRH, su administración no se asocia con el fenómeno denominado estimulación inmediata; teniendo un efecto mayor que con agonistas de la GnRH, pero su uso está limitado porque se administran diario.^{2,4}

Moduladores selectivos de receptores de estrógenos (SERMs)

Los SERMs son una nueva clase de moduladores de los receptores de estrógenos (RE) con efectos agonistas y antagonistas selectivos en diversos tejidos incluyendo el endometrio, se utilizan en el manejo de la HUA al disminuir la duración y cantidad a dosis-respuesta; el uso de raloxifeno (RLX) en mujeres posmenopáusicas con LM reducen su tamaño, pero su uso clínico no es relevante.^{2,4}

La antiprogesterona mifepristona (RU-486) es un esteroide sintético derivado de la noretindrona que tiene efecto anti-progesterona y antiglicocorticoide a nivel del endometrio, ejerce efectos antiestrogénicos y se ha utilizado a dosis de 5 a 50 mg diarios durante tres meses provocando amenorrea secundaria con síntomas vasomotores, disminuye los niveles séricos de la hormona folículo estimulante (FSH), eleva temporalmente a la hormona luteinizante (LH) y androstenediona, disminuye las cifras de progesterona sin cambios en los niveles de estradiol y estrona, sulfato dehidroepiandrosterona, ocasiona algunas veces dislipidemia y no afecta la densidad mineral ósea (DMO). Reduce el tamaño y síntomas asociados. Durante el seguimiento, después de seis meses de tratamiento, los efectos se mantuvieron un año.²⁻⁴ El tratamiento con SPRM como asoprisnil también redujo el tamaño y mejoró la HUA a dosis-respuesta; y el acetato de ulipristal (CDB-2914) está aprobado como anticonceptivo de emergencia y demostrado que disminuye el volumen del LM con 5 mg por vía oral al día durante 13 semanas de tratamiento e induce amenorrea, mejora la HUA en 90% y la calidad de vida a las 12 semanas de tratamiento y controla la hemorragia en 98% a dosis de 10 mg al día logrando la amenorrea dos semanas más rápido comparado con el acetato de leuprolide y menor incidencia.^{2-4,32-37}

Un beneficio de SPRMs en comparación con análogos de GnRH es la ausencia de efectos secundarios hipogonadotropinos, como disminución de la densidad mineral ósea y bochornos, al mantener los niveles de estradiol durante su

uso.²⁻⁴ El riesgo principal con los SPRMs es el efecto a largo plazo sobre el endometrio; al bloquear la acción de la progesterona sobre el endometrio e inhibir la ovulación, proporcionando un estrogenismo persistente sin oposición y mayor riesgo de cambios endometriales que son diferentes a la hiperplasia endometrial denominada cambios endometriales asociados a la progesterona (PAEC); sin embargo, se incrementa la incidencia de hiperplasia endometrial sin atipia en 63.1% cuando se administra a dosis de 10 mg al día durante tres meses;^{2-4,9}

Inhibidores de aromatasa (AI)

Los AI inhiben la conversión de andrógenos a estrógenos y reducen los niveles de estrógenos y la administración de letrozol durante dos meses disminuyó el volumen tumoral en 71% a dosis de 2.5 mg en el manejo de los leiomiomas > 5 cm y fue superior al análogo de GnRH (triporelina) al disminuir su tamaño (45.6 vs. 33.2%) después de 12 semanas de tratamiento.²⁻⁴

Gestrinona

La gestrinona es un andrógeno derivado de la etiniltestosterona con propiedades y efectos antiestrógenos y anti-progesterona. La administración de 5 mg tres veces a la semana durante dos meses en mujeres con LM reduce el tamaño de éstos en 40% y al segundo mes de tomarlo se desarrolla amenorrea secundaria, pero se continúa su administración dos veces a la semana durante un año; sin embargo, tiene efectos secundarios androgénicos (acné, hirsutismo, seborrea), aumento de peso y los síntomas recurren al suspenderlo.^{2-4,38}

Danazol

El danazol es un derivado del 17-alfa-etinil testosterona que tiene múltiples efectos en diferentes niveles del eje hipotálamo-hipófisis-ovario a través de la unión con los receptores intracelulares de estrógenos, andrógenos, progesterona y glucocorticoides; el uso en pacientes con LM redujo su volumen en 23.6% y disminuye la HUA; sin embargo, tiene efectos secundarios importantes como el hiperandrogenismo (acné, hirsutismo) y aumento de peso, que limitan su aplicación clínica.²⁻⁴

Medicina alternativa y complementaria

El tratamiento con medicina tradicional china, los LM se redujeron por US 59% comparados con 8% de los con-

troles y en LM menores de 10 cm, la HUA se redujo 95% y la dismenorrea mejoró 94%.²⁻⁴

MANEJO FUTURO DE LOS LEIOMIOMAS

El tratamiento médico futuro está dirigido a las vías de diferenciación celular. Los LM son tumores con exceso anormal en la producción de ECM y la modulación de este proceso proporciona su control. Los inhibidores de la vía del TGF- β evitan la producción de proteínas de la ECM; además, la baja regulación en la vía del TGF- β disminuye la expresión del RNA mensajero de múltiples genes de la ECM en los LM y la terapia dirigida a la interrupción de este proceso fibrótico será terapéutico.^{2,4,17}

Los LM poseen una vía a través ácido retinoico y los retinoides modulan estas vías responsables de la proliferación, apoptosis y sobrevida de éstos. La disminución del ácido retinoico endógeno y la producción anormal de ECM en el manejo LM con ácido retinoico transforma el fenotipo de la ECM para simular estrechamente al miometrio por disminución en la expresión de colágenos y proteoglicanos de la ECM a través de los compuestos que aumentan el ácido retinoico endógeno en los fibromas, como liarozol (un agente que bloquea el metabolismo del ácido retinoico) con potencial terapéutico al inhibir la formación de ECM anormal a través de la vía del ácido retinoico sin efectos secundarios significativos.^{2-4,39}

Otros agentes terapéuticos prometedores son los suplementos nutricionales. La curcumina, con actividad anti-neoplásica, inhibe la proliferación celular y disminuye la expresión de proteoglicanos en la ECM de LM, el extracto de té verde inhibe la proliferación celular de LM *in vitro*. La ventaja de estos nuevos agentes son sus bajos efectos secundarios y eficacia terapéutica como preventiva a largo plazo. La curcumina o extracto de té verde, frenan la proliferación celular y secreción anormal ECM que se desarrollan en LM.^{2-4,40}

CONCLUSIONES

Los LM uterinos son comunes en las mujeres en edad reproductiva y la mayoría no requieren tratamiento debido a que son benignos; es una enfermedad heterogénea y los avances recientes sobre su origen y fisiopatogenia por alteraciones moleculares permitirán adaptar mecanismo específicos responsables en su manejo. El conocimiento de la biología tumoral permite dar tratamientos médicos y quirúrgicos que mejoran la sintomatología y su morbilidad; el desarrollo de nuevos fármacos y procedimientos menos invasivos es posible evitar la cirugía conservadora incluso



Cuadro 2. Tratamiento médico de los leiomiomas.

- Anticonceptivos orales
- Progestágenos
- Agonistas y antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas GnRh.
- Moduladores selectivos de los receptores de estrógenos o progesterona.
- Antiandrógenos
- Antiprogestinas

la histerectomía cuando la respuesta es adecuada, que permite conservar la fertilidad para lograr el embarazo y evitar su pérdida; la histerectomía será el último tratamiento cuando no existe respuesta al manejo conservador y la sintomatología interfiere con la calidad de vida.

REFERENCIAS

1. Laughlin SK, Schroeder JC, Baird DD. New directions in the epidemiology of uterine fibroids. *Semin Reprod Med* 2010; 28: 204-17.
2. Zimmermann A, Bernuit D, Gerlinger Ch, Schaefer 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).
3. Cardozo ER, Clark AD, Banks NK, Henne MB, Stegmann BJ, Segars JH. The estimated annual cost of uterine leiomyomata in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206: 211.e1-e9.
4. Levy G, Hill MJ, Beall S, Zarek SM, Segars JH, Catherino J. Leiomyoma genetics, assisted reproduction, pregnancy and therapeutic advances. *J Assist Reprod Genetics* 2012; 29(8): 703-12.
5. Sunkara SK, Khairy M, El-Toukhy T, Khalaf Y, Coomarasamy A. The effect of intramural fibroids without uterine cavity involvement on the outcome of IVF treatment: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2010; 25: 418-29.
6. Somigliana E, De Benedictis S, Vercellini P, Nicolosi AE, Benaglia L, Scarduelli C, et al. Fibroids not encroaching the endometrial cavity and IVF success rate: a prospective study. *Hum Reprod* 2011; 26: 834-9.
7. Cook H, Ezzati M, Segars JH, McCarthy K. The impact of uterine leiomyomas on reproductive outcomes. *Minerva Ginecol* 2010; 62: 225-36. PubMed
8. Bosteels J, Weyers S, Puttemans P, Panayotidis C, Van Herendael B, Gomel V, et al. The effectiveness of hysteroscopy in improving pregnancy rates in subfertile women without other gynaecological symptoms: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2010; 16: 1-11.
9. Markowski DN, Helmke BM, Belge G, Nimzyk R, Bartnitzke S, Deichert U, et al. HMG2 and p14Arf: major roles in cellular senescence of fibroids and therapeutic implications. *Anticancer Res* 2011; 31: 753-61.
10. Uliana V, Marcocci E, Mucciolo M, Meloni I, Izzi C, Manno C, et al. Alport syndrome and leiomyomatosis: the first deletion extending beyond COL4A6 intron 2. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 717-24.
11. Negrin-Perez M. Fisiopatología de la leiomiomatosis uterina. En: Vargas-Hernández VM (ed). *Histerectomía indicaciones, complicaciones y alternativas*. México: DEMSA; 2005, p. 231-52.
12. Cha PC, Takahashi A, Hosono N, Low SK, Kamatani N, Kubo M, et al. A genome-wide association study identifies three loci associated with susceptibility to uterine fibroids. *Nat Genet* 2011; 43: 447-50.
13. Makinen N, Mehine M, Tolvanen J, Kaasinen E, Li Y, Lehtonen HJ, et al. MED12, the mediator complex subunit 12 gene, is mutated at high frequency in uterine leiomyomas. *Science* 2011; 334: 252-5.
14. Chegini N. Proinflammatory and profibrotic mediators: principal effectors of leiomyoma development as a fibrotic disorder. *Semin Reprod Med* 2010; 28: 180-203.
15. Malik M, Norian J, McCarthy-Keith D, Britten J, Catherino WH. Why leiomyomas are called fibroids: the central role of extracellular matrix in symptomatic women. *Semin Reprod Med* 2010; 28: 169-79.
16. Joseph DS, Malik M, Nurudeen S, Catherino WH. Myometrial cells undergo fibrotic transformation under the influence of transforming growth factor beta-3. *Fertil Steril* 2010; 93: 1500-8.
17. Laughlin SK, Herring AH, Savitz DA, Olshan AF, Fielding JR, Hartmann KE, et al. Pregnancy-related fibroid reduction. *Fertil Steril* 2010; 94(6): 2421-3.
18. Yoshida S, Ohara N, Xu Q, Chen W, Wang J, Nakabayashi K, et al. Cell-type specific actions of progesterone receptor modulators in the regulation of uterine leiomyoma growth. *Semin Reprod Med* 2010; 28: 260-73.
19. Sánchez-Conde RM. Resonancia magnética en la patología benigna de útero y ovarios. En: Vargas-Hernández VM (ed.). *Histerectomía: indicaciones, complicaciones y alternativas*. México: DEMSA; 2005, p. 29-40.
20. Shavell VI, Thakur M, Sawant A, Kruger ML, Jones TB, Singh M, et al. Adverse obstetric outcomes associated with sonographically identified large uterine fibroids. *Fertil Steril* 2012; 97: 107-10.
21. Stout MJ, Odibo AO, Graseck AS, Macones GA, Crane JP, Cahill AG. Leiomyomas at routine second-trimester ultrasound examination and adverse obstetric outcomes. *Obstet Gynecol* 2010; 116: 1056-63.
22. Vargas-Hernández VM, Tovar RJM, Moran VC, Moctezuma EJ. Tratamiento médico de leiomiomatosis. En: Vargas-

- Hernández HVM (ed.). Histerectomía: indicaciones, complicaciones y alternativas México: DEMSA; 2005, p. 315-26.
23. Drahonovsky J, Feyereisl J. A prospective randomized comparison of vaginal hysterectomy, laparoscopically assisted vaginal hysterectomy, and total laparoscopic hysterectomy in women with benign uterine disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 148(2): 172-6.
 24. Hinojosa CJC. Miólisis en leiomiomatosis uterina. En: Vargas-Hernández VM (ed.). Histerectomía indicaciones, complicaciones y alternativas México: DEMSA; 2005, p 309-14.
 25. Cano-Muñoz I. Tratamiento endovascular mediante embolización. En: Vargas-Hernández VM (ed.). Histerectomía indicaciones, complicaciones y alternativas. México: DEMSA; 2005, p 295-307.
 26. Moss JG, Cooper KG, Khaund A, Murray LS, Murray GD, Wu O, et al. Randomised comparison of uterine artery embolisation (UAE) with surgical treatment in patients with symptomatic uterine fibroids (REST trial): 5-year results. *BJOG* 2011; 118: 936-44.
 27. Homer H, Saridogan E. Uterine artery embolization for fibroids is associated with an increased risk of miscarriage. *Fertil Steril* 2010; 94: 324-30.
 28. Kim HS, Baik JH, Pham LD, Jacobs MA. MR-guided high-intensity focused ultrasound treatment for symptomatic uterine leiomyomata: long-term outcomes. *Acad Radiol* 2011; 18: 970-6.
 29. Rabinovici J, David M, Fukunishi H, Morita Y, Gostout BS, Stewart EA, et al. Pregnancy outcome after magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery (MRgFUS) for conservative treatment of uterine fibroids. *Fertil Steril* 2010; 93: 199-209.
 30. LeBlang SD, Hoctor K, Steinberg FL. Leiomyoma shrinkage after MRI-guided focused ultrasound treatment: report of 80 patients. *AJR Am J Roentgenol* 2010; 194: 274-80.
 31. Hoellen F, Griesinger G, Bohlmann MK. Therapeutic drugs in the treatment of symptomatic uterine fibroids. *Expert Opin Pharmacother* 2013; 14(15): 2079-85.
 32. Croxtall JD. Ulipristal acetate: in uterine fibroids. *Drugs* 2012; 72: 1075-85.
 33. Feng C, Meldrum S, Fiscella K. Improved quality of life is partly explained by fewer symptoms after treatment of fibroids with mifepristone. *Int J Gynaecol Obstet* 2010; 109: 121-4.
 34. Esteve JL, Acosta R, Perez Y, Campos R, Hernandez AV, Texido CS. Treatment of uterine myoma with 5 or 10 mg mifepristone daily during 6 months, post-treatment evolution over 12 months: double-blind randomised clinical trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012; 161: 202-8.
 35. Nieman LK, Blocker W, Nansel T, Mahoney S, Reynolds J, Blithe D, et al. Efficacy and tolerability of CDB-2914 treatment for symptomatic uterine fibroids: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IIb study. *Fertil Steril* 2011; 95: 767-72. e1-e2.
 36. Donnez J, Tomaszewski J, Vazquez F, Bouchard P, Lemieszczuk B, Baro F, et al. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *N Engl J Med* 2012; 366: 421-32.
 37. Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P, Puscasiu L, Zakharenko NF, Ivanova T, et al. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N Engl J Med* 2012; 366: 409-20.
 38. Parsanezhad ME, Azmoon M, Alborzi S, Rajaefard A, Zarei A, Kazerooni T, et al. A randomized, controlled clinical trial comparing the effects of aromatase inhibitor (letrozole) and gonadotropin-releasing hormone agonist (triptorelin) on uterine leiomyoma volume and hormonal status. *Fertil Steril* 2010; 93: 192-8.
 39. Ben-Sasson H, Ben-Meir A, Shushan A, Karra L, Rojansky N, Klein BY, et al. All-trans-retinoic acid mediates changes in PI3K and retinoic acid signaling proteins of leiomyomas. *Fertil Steril* 2011; 95: 2080-6.
 40. Zhang D, Al-Hendy M, Richard-Davis G, Montgomery-Rice V, Sharan C, Rajaratnam V, et al. Green tea extract inhibits proliferation of uterine leiomyoma cells in vitro and in nude mice. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202: 289.

Solicitud de sobretiros:

Dr. Víctor Manuel Vargas-Hernández
Ginecólogo oncólogo y Biólogo de la
Reproducción Humana
Insurgentes Sur, núm. 605-1403
Col. Nápoles
C.P. 03810, México, D.F.
Tel.: 5574-6647
Correo electrónico:
vargashernandez@yahoo.com.mx