

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Obstetricia y Ginecología



TESIS DOCTORAL

**Utilidad del modulador selectivo de los receptores de progesterona
ulipristal en el tratamiento del útero miomatoso**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Estela Lorenzo Hernando

Directores

José Manuel Hernández García
Jesús Salvador Jiménez López

Madrid, 2017

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

Facultad de Medicina

Departamento de Obstetricia y Ginecología



**UTILIDAD DEL MODULADOR SELECTIVO DE LOS RECEPTORES DE
PROGESTERONA ULIPRISTAL EN EL TRATAMIENTO DEL ÚTERO
MIOMATOSO**

TESIS DOCTORAL

Estela Lorenzo Hernando

Madrid, 2015

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

Facultad de Medicina

Departamento de Obstetricia y Ginecología



**UTILIDAD DEL MODULADOR SELECTIVO DE LOS RECEPTORES DE
PROGESTERONA ULIPRISTAL EN EL TRATAMIENTO DEL ÚTERO
MIOMATOSO**

TESIS DOCTORAL

Estela Lorenzo Hernando

bajo la dirección de los doctores

Prof. Dr. José Manuel Hernández García

Dr. Jesús Salvador Jiménez López

Madrid, 2015



Informe del Director de la Tesis Doctoral

<i>DATOS DE LA TESIS DOCTORAL</i>	
<i>Nombre del Doctorando</i>	<i>Estela Lorenzo Hernando</i>
<i>Título de la Tesis</i>	UTILIDAD DEL MODULADOR SELECTIVO DE LOS RECEPTORES DE PROGESTERONA ULIPRISTAL EN EL TRATAMIENTO DEL ÚTERO MIOMATOSO
<i>Facultad o Centro</i>	<i>Medicina. Universidad Complutense</i>

<i>DATOS DEL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL</i>	
<i>Nombre Completo</i>	<i>Jesús Salvador Jiménez López</i>
<i>Centro al que pertenece en la actualidad</i>	<i>Unidad de Endometriosis. Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital 12 Octubre. Avd. Córdoba s.n. 28041. Madrid.</i>
<i>D.N.I/Pasaporte</i>	<i>24136262Q</i>
<i>e-mail</i>	<i>jjimenez.hdoc@salud.madrid.org</i>

	<i>VALORACIÓN DE LA TESIS</i>			
	<i>Muy Buena</i>	<i>Buena</i>	<i>Suficiente</i>	<i>Deficiente</i>
<i>Originalidad</i>	X			
<i>Definición Objetivos</i>	X			
<i>Metodología</i>	X			
<i>Relevancia Resultados</i>	X			
<i>Discusión / Conclusiones</i>	X			

INFORME (en caso necesario se podrán añadir más hojas):

La doctoranda en su trabajo a evaluar para defensa de su tesis doctoral ha desarrollado y contestado las cuatro grandes dimensiones o apartados que se deben especificar de forma precisa en este tipo de trabajos:

- la definición del problema,
- la especificación de la metodología de investigación,
- el análisis de los resultados
- y la adecuación del informe que se presenta como tesis.

El objeto de la investigación queda perfectamente definido por la hipótesis de trabajo y los objetivos planteados.

- *Hipótesis nula (H0)*: no existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los parámetros intraoperatorios y posoperatorios (sangrado intraoperatorio, tiempo quirúrgico, tasa de incisión vertical y tiempo de ingreso hospitalario) entre las mujeres que reciben tratamiento prequirúrgico por miomas sintomáticos con 3 meses de AUP 5mg diarios y las que no lo reciben.
- *Hipótesis alternativa (H1)*: existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los parámetros intraoperatorios y posoperatorios (sangrado intraoperatorio, tiempo quirúrgico, tasa de incisión vertical y tiempo de ingreso hospitalario) entre las mujeres que reciben tratamiento prequirúrgico por miomas sintomáticos con 3 meses de AUP 5mg diarios y las que no lo reciben.

- Objetivo principal: Establecer la utilidad del AUP 5mg diarios vo administrado preoperatoriamente durante 3 meses en mujeres candidatas a cirugía por útero miomatoso sintomático, evaluando si existe mejora en cuanto al sangrado intraoperatorio, tiempo quirúrgico, tasa de incisión vertical y tiempo de ingreso hospitalario.
- Objetivos secundarios:
- Caracterizar la población de mujeres con útero miomatoso sintomático a la que se le indica tratamiento previo durante 3 meses con AUP 5mg diarios vo. Establecer si existen diferencias estadísticamente significativas en las características demográficas del grupo tratado frente a las del grupo no tratado.
- Cuantificar la reducción en volumen del útero y del mioma de mayor tamaño tras 3 meses de tratamiento con AUP mediante medición por ecografía 2D.
- Cuantificar la mejora de los parámetros hematológicos (hgb y hematocrito) tras la administración de 3 meses de 5mg diarios vo de AUP.
- Estimar la prevalencia de efectos secundario y establecer su gravedad.
- Comparar las características demográficas de las mujeres no respondedoras al tratamiento y ver si existen diferencias estadísticamente significativas con las de aquéllas que si respondieron al fármaco.

Los mismos reúnen las características necesarias para ser objeto de una investigación científica. Su formulación es adecuada y clara. Los mismos son originales ya que no existen publicaciones que aborden este tema. Y enlaza con los conocimientos disponibles hasta el momento, definiendo algunos puntos oscuros en la bibliografía actual, validez prequirurgica y utilidad en práctica operatoria. Se ha efectuado una excelente revisión de la literatura, está actualizada, la teoría en la que se fundamenta tiene consistencia interna y externa. Es pertinente realizar este tipo de investigación en este momento y en este contexto. Es relevante y aborda un problema importante desde el punto de vista científico, evaluación clínica y permite la toma de decisiones en contexto pronostico de las pacientes. En resumen este trabajo es claro, original, pertinente y relevante en su ejecución.

La metodología de investigación utilizada es coherente con los objetivos planteados, es la más adecuada en este contexto. Y se especifican todos los pasos de forma correcta, cómo han sido seleccionadas las muestras, los instrumentos utilizados reúnen las condiciones necesarias y se utilizan adecuadamente las técnicas de análisis. Se presentan todos los datos necesarios que justifican las conclusiones.

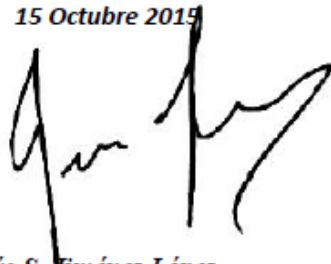
El análisis de los resultados se presentan adecuadamente, se justifican a partir de los datos obtenidos y son comprensibles. Los posibles sesgos o debilidades del trabajo la autora los detalla en el mismo. Su significación y novedad reafirman los conocimientos previos. Siendo útiles y transferibles a otros grupos de trabajo con una fácil implementación en la práctica clínica. *Básicamente ha hecho el análisis estadístico en 3 grupos:*

1. *todas las pacientes que han sido tratadas con AUP (n=90): la reducción de volumen es en torno al 36%, el aumento de hemoglobina es de 2g/dl siendo las diferencias significativas. Se establece el perfil de las pacientes bajas respondedoras y respondedoras. Verificando la diferencia en base a un mejor respuesta de las mujeres con mayor IMC y con miomas de mayor tamaño. No influyen en la respuesta a AUP el número de miomas ni la edad de la paciente.*
2. *Pacientes intervenidas de cirugía abdominal: 306 operadas, de las cuales 40 recibieron esmya preoperatorio. Esmya disminuye el sangrado intraoperatorio y disminuye el número de días de ingreso.*
3. *Pacientes intervenidas de miomectomía histeroscópica: la administración de esmya no muestra influencia sobre los parámetros intraoperatorios.*

Los aspectos formales del manual de tesis reúne las condiciones necesarias como trabajo científico, la redacción presenta las cuestiones de forma clara, rigurosa, está bien redactada con un estilo adecuado. Se entienden bien todos los datos que se incluyen, se especifican las

fuentes con claridad y está bien documentado. Las referencias están actualizadas y se ajustan a las normas sobre trabajos científicos.

Madrid, a 15 Octubre 2015

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Jesús S. Jiménez López', written in a cursive style.

Fdo.: Jesús S. Jiménez López

Este impreso deberá entregarse a la Comisión Académica responsable del Programa de Doctorado, para su estudio y aprobación en la admisión a trámite de la tesis doctoral, con el fin de que se incluya junto con la documentación enviada a la Comisión de Doctorado para la aprobación, si procede, y designación del Tribunal que ha de juzgar la Tesis Doctoral en el acto de defensa.



Informe del Director de la Tesis Doctoral

DATOS DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre del Doctorando	Estela Lorenzo Hernando
Título de la Tesis	UTILIDAD DEL MODULADOR SELECTIVO DE LOS RECEPTORES DE PROGESTERONA ULIPRISTAL EN EL TRATAMIENTO DEL ÚTERO MIOMATOSO
Facultad o Centro	Medicina. Universidad Complutense

DATOS DEL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre Completo	José Manuel Hernández García
Centro al que pertenece en la actualidad	Profesor Titular de Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid. Madrid
D.N.I./Pasaporte	7741560J
e-mail	josemanuel.hernandez@salud.madrid.org

	VALORACION DE LA TESIS			
	Muy Buena	Buena	Suficiente	Deficiente
Originalidad	X			
Definición Objetivos	X			
Metodología	X			
Relevancia Resultados	X			
Discusión / Conclusiones	X			

INFORME (en caso necesario se podrán añadir más hojas):

La doctoranda en su trabajo a evaluar para defensa de su tesis doctoral ha desarrollado y contestado las cuatro apartados de este trabajo: la definición del problema, la especificación de la metodología de investigación, el análisis de los resultados y la adecuación del informe que se presenta como tesis.

El objeto de la investigación queda perfectamente definido por la hipótesis de trabajo y los objetivos planteados. Hipótesis nula (H0): *no existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los parámetros intraoperatorios y posoperatorios (sangrado intraoperatorio, tiempo quirúrgico, tasa de incisión vertical y tiempo de ingreso hospitalario) entre las mujeres que reciben tratamiento prequirúrgico por miomas sintomáticos con 3 meses de AUP 5mg diarios vo y las que no lo reciben.* Hipótesis alternativa (H1): *existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los parámetros intraoperatorios y posoperatorios (sangrado intraoperatorio, tiempo quirúrgico, tasa de incisión vertical y tiempo de ingreso hospitalario) entre las mujeres que reciben tratamiento prequirúrgico por miomas sintomáticos con 3 meses de AUP 5mg diarios vo y las que no lo reciben.*

Objetivo principal: Establecer la utilidad del AUP 5mg diarios vo administrado preoperatoriamente durante 3 meses en mujeres candidatas a cirugía por útero miomatoso sintomático, evaluando si existe mejora en cuanto al sangrado intraoperatorio, tiempo quirúrgico, tasa de incisión vertical y tiempo de ingreso hospitalario.

Objetivos secundarios: *Caracterizar la población de mujeres con útero miomatoso sintomático a la que se le indica tratamiento previo durante 3 meses con AUP 5mg diarios vo. Establecer si*

existen diferencias estadísticamente significativas en las características demográficas del grupo tratado frente a las del grupo no tratado. Cuantificar la reducción en volumen del útero y del mioma de mayor tamaño tras 3 meses de tratamiento con AUP mediante medición por ecografía 2D. Cuantificar la mejora de los parámetros hematológicos (hgb y hematocrito) tras la administración de 3 meses de 5mg diarios de AUP. Estimar la prevalencia de efectos secundario y establecer su gravedad. Comparar las características demográficas de las mujeres no respondedoras al tratamiento y ver si existen diferencias estadísticamente significativas con las de aquéllas que si respondieron al fármaco.

El análisis de los resultados se presentan adecuadamente, se justifican a partir de los datos obtenidos y son comprensibles. Los posibles sesgos o debilidades del trabajo la autora los detalla en el mismo. Su significación y novedad reafirman los conocimientos previos. Siendo útiles y transferibles a otros grupos de trabajo con una fácil implementación en la práctica clínica. *Básicamente ha hecho el análisis estadístico en 3 grupos:*

- 1. todas las pacientes que han sido tratadas con AUP (n=90): la reducción de volumen es en torno al 36%, el aumento de hemoglobina es de 2g/dl siendo las diferencias significativas. Se establece el perfil de las pacientes bajas respondedoras y respondedoras. Verificando la diferencia en base a un mejor respuesta de las mujeres con mayor IMC y con miomas de mayor tamaño. No influyen en la respuesta a AUP el número de miomas ni la edad de la paciente.*
- 2. Pacientes intervenidas de cirugía abdominal: 306 operadas, de las cuales 40 recibieron esmya preoperatorio. Esmya disminuye el sangrado intraoperatorio y disminuye el número de días de ingreso.*
- 3. Pacientes intervenidas de miomectomía histeroscópica: la administración de esmya no muestra influencia sobre los parámetros intraoperatorios.*

Los aspectos formales del manual de tesis reúne las condiciones necesarias como trabajo científico, la redacción presenta las cuestiones de forma clara, rigurosa, está bien redactada con un estilo adecuado. Se entienden bien todos los datos que se incluyen, se especifican las fuentes con claridad y está bien documentado. Las referencias están actualizadas y se ajustan a las normas sobre trabajos científicos.

Madrid, a 15 Octubre 2015

Fdo.: José M. Hernández García

Este impreso deberá entregarse a la Comisión Académica responsable del Programa de Doctorado, para su estudio y aprobación en la admisión a trámite de la tesis doctoral, con el fin de que se incluya junto con la documentación enviada a la Comisión de Doctorado para la aprobación, si procede, y designación del Tribunal que ha de juzgar la Tesis Doctoral en el acto de defensa.

A David.

A Gabriela y Mateo.

A mis padres.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Jesús S. Jiménez, por sus palabras de ánimo en todo momento. Por su crítica constructiva a mi tarea, siempre con respeto a mis ideas y mis opiniones.

Al Prof. José Manuel Hernández García en cuyo servicio he podido crecer como médico.

A mis compañeros de la Unidad de Endoscopia Ginecológica del Hospital Universitario 12 de Octubre, por su participación en el diagnóstico, manejo y tratamiento de las pacientes con útero miomatoso. Por su apoyo siempre que los necesité.

A Noelia y Raquel, por su precisa labor en la recogida de datos.

A mi padre, que supo encender en mí la llama del interés por la medicina y por el cuidado de los pacientes. A mi madre, que me enseña todos los días que no hay que rendirse nunca.

A mis hermanos, por su cariño y su apoyo en esta y en todas las tareas que emprendo en la vida.

A Joaqui y a José Luis, por cuidar de mí y los míos.

A mis hijos, Gabriela y Mateo, por ser mi inspiración y motivo para intentar ser mejor día a día.

A David, porque cuando uno cae, el otro ha de levantar.

No debemos dejar de explorar. Y al final de nuestras exploraciones llegaremos al lugar del que partimos, y lo conoceremos por primera vez.

Thomas Stearns Eliot

LISTADO DE ABREVIATURAS

AAGL	<i>American Association of Gynecologic Laparoscopists.</i>
ACHO	<i>Anticonceptivos combinados hormonales orales.</i>
ACOG	<i>American Congress of Obstetricians and Gynecologists.</i>
AEMPS	<i>Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.</i>
aGNRH	<i>Análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas.</i>
Ang-1	<i>Angiopoyetina 1.</i>
aOR	<i>(Adjusted odds ratio) odds ratio ajustada</i>
ARNm	<i>ARN mensajero.</i>
AUP	<i>Acetato de Ulipristal.</i>
BFA	<i>Bisfenol A.</i>
bFGF	<i>(basic Fibroblast Growth Factor). Factor básico de crecimiento de fibroblastos.</i>
CA IX	<i>(Carbonic Anhydrase IX). Anhidrasa carbónica IX.</i>
CGA	<i>Campos de gran aumento.</i>
CMET	<i>Células madre específicas de tejido.</i>
CML	<i>Célula</i>

s de músculo liso.

COX-2	<i>(Cyclooxygenase-2). Ciclooxigenasa.</i>
DDT	<i>Dicloro-difenil-tricloroetano.</i>
DE	<i>Desviación estándar.</i>
E	<i>Especificidad.</i>
EAU	<i>Embolización de arterias uterinas.</i>
ECA	<i>Ensayo clínico aleatorizado.</i>
ECO2D	<i>Ecografía bidimensional.</i>

ECO3D	<i>Ecografía tridimensional.</i>
ECOTV	<i>Ecografía transvaginal.</i>
EGF	<i>(Epidermal Growth Factor). Factor de crecimiento epidérmico.</i>
EQ-5D	<i>Euro quality of life 5 dimensions.</i>
ESHRE	<i>(European Society of Human Reproduction and Embryology). Sociedad europea de reproducción humana y embiología.</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration.</i>
FDG PET/TAC	<i>Positron emission tomography/CT with fluorodeoxyglucose.</i>
FGFR	<i>Receptor de factor de crecimiento de fibroblastos.</i>
FI	<i>Flow index (índice de flujo).</i>
FIGO	<i>(Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique). Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia.</i>
FIV	<i>Fecundación in vitro.</i>
GLUT-1	<i>(Glucose Transporter-1). Transportador de glucosa 1.</i>
GNRH	<i>Hormona liberadora de gonadotropinas.</i>
HB-EGF	<i>Heparin-binding EGF-like Growth Factor.</i>
HIF-1α	<i>(Hypoxia-Inducible Factor 1-alpha). Factor 1 alfa inducible por hipoxia.</i>
HIF-2α	<i>(Hypoxia-Inducible Factor 2-alpha). Factor 2 alfa inducible por hipoxia.</i>
HMGA	<i>High mobility group AT-hook.</i>
HLRCC	<i>Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer.</i>
HUA	<i>Hemorragia uterina anómala.</i>
IA	<i>Inhibidores de la aromatasa.</i>
IC	<i>Intervalo de confianza.</i>
IETA	<i>International Endometrial Tumor Analysis.</i>
IGF-1	<i>(Insulin-like growth factor 1). Factor de crecimiento insulínico 1.</i>
IHQ	<i>Inmunohistoquímica.</i>
IMC	<i>Índice de masa corporal.</i>
IOTA	<i>International Ovarian Tumor Analysis.</i>
IP	<i>Índice de pulsatilidad.</i>
IR	<i>Índice de resistencia.</i>
MCAP-1	<i>Macrophage chemoattractant protein 1.</i>
MEC	<i>Matriz extracelular.</i>

MED12	<i>Mediator of RNA polymerase II transcription, subunit 12 homolog.</i>
MSRE	<i>Moduladores selectivos de los receptores de estrógenos.</i>
MSRP	<i>Moduladores selectivos de los receptores de progesterona.</i>
MSRP	<i>Moduladores selectivos de los receptores de progesterona.</i>
NF	<i>Neurofilamento.</i>
OMS	<i>Organización Mundial de la Salud.</i>
OR	<i>Odds ratio.</i>
PAI-1	<i>(Plasminogen-activator inhibitor 1). Factor activador del plasminógeno1.</i>
PBAC	<i>Pictorial blood loss assessment chart.</i>
PDGF	<i>(Platelet-derived growth factor). Factor de crecimiento derivado de las plaquetas.</i>
PDGFR	<i>Receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas.</i>
PGP9.5	<i>(Protein gene product 9.5). Producto del gen de la proteína 9.5.</i>
PTH1R	<i>Receptor 1 de la hormona paratiroidea.</i>
PTHrP	<i>(Parathyroid hormone-related protein). Proteína relacionada con la hormona paratiroidea.</i>
RE	<i>Receptor/es de estrógenos.</i>
RNM	<i>Resonancia nuclear magnética.</i>
ROI	<i>Region of interest (región de interés).</i>
RP	<i>Receptor/es de progesterona.</i>
RPM	<i>Rotura prematura de membranas.</i>
RR	<i>Riesgo relativo.</i>
S	<i>Sensibilidad.</i>
SEGO	<i>Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia.</i>
SF-MCPQ	<i>Short form of McGill pain questionnaire.</i>
SHG	<i>Sonohisterografía.</i>
SMA	<i>Sangrado menstrual abundante.</i>
SOGC	<i>(Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada). Sociedad Canadiense de Ginecología y Obstetricia.</i>
SPRM	<i>Selective progesterone receptor modulator.</i>
STUMP	<i>Smooth muscle tumors of uncertain malignant potential.</i>
SUV	<i>Standardized Uptake Value.</i>

TA	<i>Tasa de aborto.</i>
TC	<i>Tomografía computarizada.</i>
TEC	<i>Tasa de embarazo clínico.</i>
TGEC	<i>Tasa de gestación en curso.</i>
TGF-β2	<i>(Transforming Growth Factor β2). Factor de crecimiento transformante β2.</i>
THS	<i>Terapia hormonal sustitutiva.</i>
TI	<i>Tasa de implantación.</i>
TF	<i>(Tissue factor). Factor tisular.</i>
TMX	<i>Tamoxifeno.</i>
TNV	<i>Tasa de nacido vivo.</i>
TV	<i>Transvaginal.</i>
UFS-QOL	<i>Uterine fibroid symptom and health related quality of life questionnaire.</i>
VAS	<i>Visual analogue scale.</i>
VEGF	<i>(Vascular Endothelial Growth Factor).Factor de crecimiento vascular endotelial.</i>
VEGF	<i>(Vascular Endothelial Growth Factor). Factor de crecimiento vascular endotelial.</i>
VEGFR	<i>Receptor del factor de crecimiento vascular endometrial.</i>
VFI	<i>Vascularization flow index (índice de vascularización flujo).</i>
VI	<i>Vascularization index (índice de vascularización).</i>
VPN	<i>Valor predictivo negativo.</i>
VOCAL	<i>Virtual Organ Computer-Aided anaLysis.</i>
VPP	<i>Valor predictivo positivo.</i>

CONTENIDO

LISTADO DE ABREVIATURAS.....	1
RESUMEN	21
INTRODUCCIÓN	21
MÉTODOS.....	22
1. INTRODUCCIÓN.....	27
1.1 DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA. PAPEL DEL ACETATO DE ULIPRISTAL EN EL TRATAMIENTO DE LOS MIOMAS.....	27
1.2 ETIOLOGÍA Y PATOGÉNESIS DEL MIOMA UTERINO	29
1.2.1 FACTORES DE RIESGO	29
1.2.2 FACTORES INICIADORES. TEORÍAS DE INICIACIÓN	44
1.2.3 FACTORES PROMOTORES.....	52
1.2.4 FACTORES EFECTORES.....	55
1.3 CLÍNICA	57
1.3.1 CLASIFICACIÓN DE LOS MIOMAS.....	58
1.3.2 SANGRADO UTERINO	60
1.3.3 DOLOR CRÓNICO	63
PUNTUACIÓN INTENSIDAD DOLOR ESCALA 1-10 (MEDIA ± DE)	64
1.3.4 DOLOR AGUDO	67
1.3.5 SÍNTOMAS COMPRESIVOS.....	67
1.3.6 ESTERILIDAD	70
1.3.7 SÍNTOMAS DURANTE LA GESTACIÓN.....	75
1.3.8 OTROS SÍNTOMAS.	78
1.3.9 MALIGNIZACIÓN Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL CON SARCOMAS UTERINOS.....	78
1.3.10 VARIANTES DE LOS MIOMAS	88
1.3.11 CALIDAD DE VIDA	92
1.4 DIAGNÓSTICO	93
1.4.1 EXPLORACIÓN GINECOLÓGICA.....	93
1.4.2 ECOGRAFÍA 2D.....	93
1.4.3 ECOGRAFÍA 3D.....	106
1.4.4 HISTEROSCOPIA DIAGNÓSTICA	108
1.4.5 RESONANCIA NUCLEAR MAGNETICA	110
1.5 TRATAMIENTO DE LOS MIOMAS.	111
1.5.1 MANEJO CONSERVADOR.....	111
1.5.2 TRATAMIENTO MÉDICO	112

1.5.3	TRATAMIENTO QUIRÚRGICO	130
1.5.4	ALTERNATIVAS A LA CIRUGÍA CONVENCIONAL.....	134
2.	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	143
2.1	HIPÓTESIS.....	143
2.2	OBJETIVOS.....	143
2.2.1	OBJETIVO PRINCIPAL	143
2.2.2	OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	143
3.	MÉTODO.....	145
3.1	DISEÑO DEL ESTUDIO.....	145
3.2	POBLACIÓN EN ESTUDIO Y NÚMERO TOTAL DE SUJETOS.....	145
3.2.1	POBLACIÓN EN ESTUDIO	145
3.2.2	NÚMERO TOTAL DE SUJETOS	145
3.2	DESCRIPCIÓN DE VARIABLES	147
3.3	PROTOCOLO DE ACTUACIÓN	152
3.4	ECOGRAFÍA DEL MIOMA Y CÁLCULOS DERVADOS	156
3.5	PROTOCOLO DE ACETATO DE ULIPRISTAL	158
3.6	PROTOCOLOS QUIRÚRGICOS.....	159
3.6.1	TÉCNICAS LAPAROSCÓPICAS	159
3.6.2	TÉCNICAS LAPAROTÓMICAS.....	161
3.6.3	MIOMECTOMÍA HISTEROSCÓPICA.....	162
3.7	ESTADÍSTICA.....	162
3.7.1	PROGRAMAS ESTADÍSTICOS.....	162
3.7.2	ESTADISTICA DESCRIPTIVA Y ESTADÍSTICA ANALÍTICA.....	163
4.	RESULTADOS	165
4.1	POBLACIÓN A ESTUDIO	165
4.2	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	166
4.2.1	POBLACIÓN DE MUJERES TRATADAS CON AUP	167
4.2.2	POBLACIÓN DE MUJERES INTERVENIDAS DE MIOMAS VÍA ABDOMINAL.....	187
4.2.3	POBLACIÓN DE MUJERES INTERVENIDAS MEDANTE MIOMECTOMÍA HISTROSCÓPICA.....	198
5.	DISCUSIÓN.....	205
5.1	POBLACIÓN DE MUJERES TRATADAS CON AUP.....	205
5.1.1	CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LA POBLACIÓN	205
5.1.2	ESTUDIO DE LA UTILIDAD DEL AUP EN LA FASE PREOPERATORIA: COMPARACIÓN CON LOS ESTUDIOS PEARL (10,290,291,325).....	206
5.1.3	GESTACIÓN TRAS ADMINISTRACIÓN DEL FÁRMACO	218

5.2	POBLACIÓN DE MUJERES INTERVENIDAS DE MIOMAS VÍA ABDOMINAL	218
5.3	POBLACIÓN DE MUJERES INTERVENIDAS MEDIANTE MIOMECTOMÍA HISTEROSCÓPICA	224
5.4	LIMITACIÓN DEL ESTUDIO Y CONSIDERACIONES PARA EL FUTURO.....	225
6	CONCLUSIONES	227
	BIBLIOGRAFÍA.....	229

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Sintomatología de los miomas uterinos.	58
Tabla 2. Factores de crecimiento vasoactivos con expresión incrementada en los miomas.	61
Tabla 3. Dolor en relación con diagnóstico de miomas.	63
Tabla 4. Puntuaciones en la intensidad del dolor en mujeres con y sin miomas.	64
Tabla 5. Porcentaje de células NF positivas en pacientes con miomas y en controles sanos.	67
Tabla 6. Efecto de la EAU sobre los síntomas urinarios en mujeres con útero miomatoso.	69
Tabla 7. Efecto de los miomas sobre la fertilidad.	73
Tabla 8. Efecto de la miomectomía histeroscópica sobre la fertilidad.	75
Tabla 9. Asociación entre miomas uterinos y complicaciones de la gestación.	77
Tabla 10. Precisión diagnóstica de la RNM, RNM con Gadolinio y combinación de RNM±Gadolinio y LDH.	83
Tabla 11. Variantes benignas de los miomas uterinos.	89
Tabla 12. Variantes benignas con diseminación extrauterina.	91
Tabla 13. Variantes extrauterinas con afectación multiorgánica.	92
Tabla 14. Capacidad diagnóstica para miomas de la ecografía vía abdominal vs. vía transvaginal. Dipi y cols. (239).....	94
Tabla 15. Capacidad diagnóstica en la detección de miomas submucosos en la ECOTV y SHG. Dueholm y cols. (243)	95
Tabla 16. Diagnóstico diferencial entre miomas y adenomiosis. V.....	104
Tabla 17. Resumen de las características ecográficas a describir en patología miometrial..	105
Tabla 18. Puntuación de la escala STEPW.	109
Tabla 19. Score de la clasificación STEPW.	110
Tabla 20. Resumen de eficacia del AUP en el estudio PEARL I.....	123
Tabla 21. Resumen de eficacia de AUP en PEARL II.	125
Tabla 22. Definición de las variables a estudio	152
Tabla 23. Características basales de las pacientes tratadas con AUP.	167
Tabla 24. Características basales del mioma de mayor tamaño y del útero.	170

Tabla 25. Análisis por subgrupos: localización del mioma de mayor tamaño.	179
Tabla 26. Análisis por subgrupos: mioma único vs. mioma múltiple.	180
Tabla 27 Análisis por subgrupos: etnicidad.	181
Tabla 28. Análisis del perfil de baja respondedora.	182
Tabla 29. Etnicidad en la baja respondedora.	183
Tabla 30. Proporción de mioma múltiple en la baja respondedora.	184
Tabla 31. Características de las mujeres con reducción del volumen del mioma por encima del 50%.	185
Tabla 32. Presencia de mioma múltiple en la gran respondedora.	186
Tabla 33. Etnicidad en la gran respondedora.	187
Tabla 34. Características basales de las mujeres intervenidas vía abdominal según recibieron o no AUP preoperatorio	189
Tabla 35. Prevalencia de etnia entre las usuarias y no usuarias de AUP.	190
Tabla 36. Prevalencia de antecedente de cirugía abdominal previa entre las usuarias y no usuarias de AUP.	190
Tabla 37. Prevalencia de cirugía previa de mioma entre las usuarias y no usuarias de AUP	191
Tabla 38. Prevalencia de mioma múltiple entre las usuarias y no usuarias de AUP.	191
Tabla 39. Prevalencia de mioma múltiple entre las usuarias y no usuarias de AUP.	192
Tabla 40. Localización de los miomas entre las usuarias y no usuarias de AUP.	192
Tabla 41. Prevalencia de los distintos tipos de cirugías abdominales entre las usuarias y no usuarias de AUP.	193
Tabla 42. Diferencias en cuanto a tiempo operatorio, estancia en UCI y estancia hospitalaria de las pacientes tratadas y no tratadas con AUP.	194
Tabla 43. Análisis de la prevalencia de la incisión vertical.	195
Tabla 44. Diferencias en la apertura de cavidad uterina entre el grupo de usuarias de AUP y de no usuarias	195
Tabla 45. Análisis de la hemotransfusión entre las usuarias de AUP y las no usuarias.	196
Tabla 46. Análisis de la prevalencia de la reintervención en el grupo de mujeres que recibieron AUP y las que no lo recibieron.	196

Tabla 47. Prevalencia de las complicaciones posoperatorias en el grupo de mujeres usuarias de AUP y las no usuarias.	197
Tabla 48. Prevalencia de fiebre posoperatoria entre las mujeres que recibieron AUP y las que no lo recibieron	197
Tabla 49. Descripción de las complicaciones posoperatorias.	198
Tabla 50. Diferencias de las características basales entre las mujeres usuarias y no usuarias de AUP en la miomectomía histeroscópica.	199
Tabla 51. Diferencias entre las usuarias de AUP y las no usuarias de AUP de las características basales (población modificada de mujeres sometidas a miomectomía histeroscópica).....	200
Tabla 52. Etnicidad entre las mujeres usuarias y no usuarias de AUP.	200
Tabla 53. Diferencias entre las usuarias y no usuarias de AUP en cuanto a antecedente de cirugía de miomas (población modificada de mujeres sometidas a miomectomía histeroscópica).....	201
Tabla 54. Diferencias entre las usuarias y no usuarias de AUP en cuanto a tipo de mioma submucoso (población modificada de mujeres sometidas a miomectomía histeroscópica).....	202
Tabla 55. Diferencias en el número de cirugías, tiempo quirúrgico, balance de glicina, porcentaje de resección en la primera cirugía y días de ingreso en planta.	203
Tabla 56. Análisis de las complicaciones quirúrgicas tras miomectomía histeroscópica en las usuarias y no usuarias de AUP.	203

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Incidencia acumulada de leiomiomas a lo largo de la vida en caucásicas y afroamericanas.	37
Figura 2. Tasa de incidencia según etnicidad.	39
Figura 3. Sistema de clasificación de los leiomiomas de la FIGO.	60
Figura 4. Medición del útero en sus ejes anteroposterior, transversal y longitudinal. .	97
Figura 5. Tipos de contornos uterinos.	97
Figura 6. Simetría de paredes uterinas.	98
Figura 7. Vascularización normal del miometrio.	99
Figura 8. Distancia de la lesión a la serosa y a la línea endometrial.	100
Figura 9. Tipo de sombra de la lesión.	100
Figura 10. Patrones vasculares de las lesiones miometriales.	101
Figura 11. Imagen ecográfica de un mioma típico.	103
Figura 12. Modo multiplanar en mioma uterino.	107
Figura 13. Uso del VOCAL y power Doppler en un mioma uterino.	108
Figura 14. Representación de los ítems de puntuación de la escala STEPW.	110
Figura 15. Estructura química del AUP.	118
Figura 16. Mecanismo de acción del receptor de progesterona.	119
Figura 17. Diseño de PEARL I.	122
Figura 18. Diseño de PEARL II.	124
Figura 19. Diseño de PEARL II.	126
Figura 20. Diseño de PEARL IV.	127
Figura 21. Esquema de la población a estudio.	146
Figura 22. Algoritmo de manejo terapéutico de la paciente asintomática con miomas.	153
Figura 23. Algoritmo de manejo de la paciente sintomática con miomas. S.	153
Figura 24. Medición de los 3 diámetros uterinos.	157
Figura 25. Volumen del elipsoide o esferoide prolato.	158
Figura 26. Fórmula del volumen de la esfera.	158
Figura 27. Algoritmo de tratamiento con AUP.	159
Figura 28. Miomectomía laparotómica.	162
Figura 29. Población a estudio.	165

Figura 30. Distribución de la etnicidad.....	168
Figura 31. Antecedente de aborto	168
Figura 32. Antecedente de parto previo.	169
Figura 33. Proporción de miomas múltiples.	170
Figura 34. Localización del mioma de mayor tamaño.....	171
Figura 35. Indicación de la cirugía	172
Figura 36. Porcentaje de pacientes que declinan la cirugía	173
Figura 37. Histograma de la distribución de la variación de hemoglobina tras AUP... ..	175
Figura 38. Diagrama de caja de la distribución de hemoglobina previa a AUP.	175
Figura 39. Diagrama de caja de la distribución de hemoglobina tras AUP.	176
Figura 40. Histograma de la distribución de la variación del volumen uterino tras tratamiento.....	177
Figura 41. Histograma de la distribución de la variación del diámetro mayor del mioma principal tras AUP.	178
<i>Figura 42. Etnicidad entre las usuarias y no usuarias de AUP (población modificada de mujeres sometidas a miomectomía histeroscópica).</i>	201
<i>Figura 43. Complicaciones de la cirugía histeroscópica en usuarias y no usuarias de AUP.</i>	204
Figura 44. Fórmula de cálculo del déficit de hierro en la paciente anémica.	212

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

Los miomas son los tumores más frecuentes en la especie humana. Son proliferaciones monoclonales de células de músculo liso que se disponen en haces entre gran cantidad de MEC (colágeno, proteoglicanos y fibronectina) y se encapsulan en el miometrio. La incidencia aumenta con la edad de la mujer, de tal manera que se estima que a los 50 años el 70% de las mujeres caucásicas y el 80% de las afroamericanas presentan miomas. Aunque la mayoría permanecen asintomáticos, en un 15 a 30% de los casos son causa de sangrado uterino anómalo, dolor pélvico, síntomas compresivos, complicaciones durante la gestación e infertilidad por mecanismos que aún no son bien conocidos. Dada su frecuencia y su impacto en la calidad de vida de las pacientes constituyen un problema mayor de salud pública.

Pocas son las opciones de tratamiento médico de las que se disponen en la actualidad y que incidan con relevancia clínica en la sintomatología de los miomas. Los fármacos que más evidencia reúnen como tratamiento médico preoperatorio de los miomas son los aGnRH, que han demostrado ser eficaces en la reducción del volumen uterino y del mioma y del sangrado uterino asociado al útero miomatoso. Sin embargo sus mal tolerados efectos secundarios hacen que sea un tratamiento poco práctico en la preparación preoperatoria de la mujer con útero miomatoso.

En febrero de 2012 la Agencia Europea del Medicamento aprueba el del AUP perteneciente a la familia MSRP como tratamiento preoperatorio de los síntomas moderados y graves de miomas uterinos en mujeres adultas en edad reproductiva. El AUP se administra a una dosis de 5mg diarios durante un ciclo de 3 meses previos a la cirugía de miomas con posibilidad de realizar un segundo ciclo de otros 3 meses.

El AUP ha demostrado ser eficaz como tratamiento preoperatorio de los miomas al menos al mismo nivel que los aGnRH en la reducción del sangrado uterino asociado al útero miomatoso y la reducción del volumen del mioma con la ventaja sobre aquéllos de que el control del sangrado es mucho más rápida (7 días frente a los

30 de los análogos) y los efectos secundarios menos frecuentes y menos graves (incidencia mínima de sofocos y no efecto sobre el remodelado óseo).

En este estudio se analiza cuál es la eficacia real del fármaco, sin el paraguas metodológico del ECA, y su influencia sobre los parámetros intraoperatorios de la cirugía de miomas, tanto vía abdominal como vía histeroscópica.

MÉTODOS

Estudio observacional retrospectivo. Se revisaron las historias clínicas de las mujeres intervenidas a causa de presentar miomas sintomáticos en los años 2013, 2014 y hasta agosto del 2015 en el Hospital Universitario 12 de Octubre, sea vía abdominal o vía histeroscópica.

Se recopilaron datos de 306 mujeres intervenidas vía abdominal (miomectomía o histerectomía, laparotomía o laparoscopia), de las cuales 41 fueron tratadas con 5mg diarios vo de AUP y 104 pacientes intervenidas de miomectomía histeroscópica de las cuales 21 fueron tratadas con AUP en el régimen descrito. En total se dispusieron de los datos de 90 pacientes que habían sido tratadas con 5mg diarios vo de AUP (las intervenidas vía abdominal, las intervenidas vía histeroscópica, 20 de las que no se conservaron datos de la cirugía, 7 que declinaron cirugía y 1 pendiente de ser intervenida).

RESULTADOS

La mayor parte de las pacientes tratadas con AUP eran caucásicas, con una edad media cercana a los 44 años, sin anemia y con sobrepeso. La gran mayoría de mujeres eran nulíparas (el 69% de ellas no tenía abortos y el 42,4% no tenía partos previos). Las pacientes estuvieron en tratamiento con el fármaco una media de 3,75 meses. El 90% de llas pacientes no refirió efecto secundario alguno. Sólo 9 pacientes comunicaron al personal facultativo algún efecto adverso, siendo los más frecuentes los sofocos (2 pacientes) y la cefalea (2 pacientes). Se encontró un caso de gestación tras administración de AUP. Tras tratamiento de 3 meses con el fármaco, se objetivó una reducción media porcentual del 34,5% del volumen inicial del mioma ($P= 0,009$) El volumen del útero se redujo un 6,6% y la hemoglobina experimentó un incremento medio de 1,99 g/dl ($P<0,001$). Se encontró una mayor reducción de volumen de los miomas subserosos, seguidos de los panmurales, intramurales y por último

submucosos ($P < 0,001$). Se encontró que la mujer con baja respuesta (reducción del volumen $< 15\%$) presentaba un IMC inferior (26,40 vs. 30,10; $P = 0,023$), un diámetro del fibroma principal más pequeño (53,89 mm vs. 65,91 mm; $P = 0,040$), un volumen del mioma menor (96,38 cc vs. 107,50 cc; $P = 0,004$) y una longitud cráneo caudal del útero menor (95,75mm vs. 124,13mm; $P = 0,03$). Las grandes respondedoras (disminución del volumen $> 50\%$) presentaban miomas con diámetros mayores (68,74 mm vs. 55,92 mm; $P = 0,032$), mayores longitudes uterinas (131,88 vs. 101,70; $P = 0,006$) y volúmenes mayores de mioma (180,81 vs. 110,41; $P = 0,053$). En las cirugías abdominales, el sangrado operatorio de las mujeres en tratamiento con AUP es menor que el de las mujeres sin tratamiento (-0,997 g/dl vs. -1,660 g/dl), aunque esta diferencia no alcanzó significación estadística ($P = 0,098$). Cuando se analizó el hematocrito tras la cirugía, se objetivó que las mujeres que no habían recibido AUP tenían un descenso de 5,55 puntos porcentuales y las que sí lo habían recibido, 3,04 puntos porcentuales ($P = 0,002$). En las mujeres sometidas a miomectomía histeroscópica no se encuentran diferencias estadísticamente significativas en los dos grupos para el tiempo quirúrgico, el balance de glicina, el porcentaje de resección del mioma en la primera intervención, número de cirugías necesarias hasta la remisión sintomática y días de ingreso en planta.

CONCLUSIONES

Por todo ello, se podría concluir acerca del uso de AUP como tratamiento del útero miomatoso previo a la cirugía abdominal que debería administrarse fundamentalmente a la paciente con anemia prequirúrgica para mejorar el estatus antes de enfrentarse al procedimiento o cuando se prevea un gran pérdida hemática intraoperatoria. Como tratamiento del mioma submucoso previo a la resección histeroscópica, debería administrarse como corrector de la anemia prequirúrgica. Además la indicación puede acotarse según el perfil de respuesta perfilado en este trabajo.

SUMMARY

INTRODUCTION

Fibroids are the most common tumors in humans. They are monoclonal proliferations of smooth muscle cells arranged in bundles between proteins of the extracellular matrix (collagen, proteoglycans and fibronectin) and encapsulated in the myometrium. The incidence increases with age women, so it is estimated that at 50 years 70% of Caucasian women and 80% of African American have fibroids. Although most of them remain asymptomatic, in 15-30% of cases they present symptoms due to abnormal uterine bleeding, pelvic pain, compression symptoms, complications during pregnancy and infertility by mechanisms that are not well known. Given their frequency and impact on quality of life of patients they constitute a major public health problem.

There are few options for medical treatment currently available. GnRHa (GnRH analogues) are the treatment which gather more evidence as a preoperative medical therapy of fibroids . They have proven effective in reducing uterine and fibroid volume and uterine bleeding associated with myomatous uterus. However they are poorly tolerated because of their side effects, which make it an impractical treatment in preoperative preparation of women with fibroid uterus.

In February 2012, the European Medicines Agency approves the SPRM (selective progesterone receptors modulator) called ulipristal acetate (UPA) as preoperative treatment of moderate to severe symptoms of uterine fibroids in adult women of reproductive age. UPA is administered at a dose of 5 mg daily for a cycle of 3 months prior to fibroid surgery with the possibility of a second course of 3 months.

UPA has proven effective as a preoperative treatment of fibroids at least at the same level as GnRHa in reducing uterine bleeding associated with fibroid uterus and fibroid volume reduction with the advantage over those that control bleeding is much faster (7 days versus 30 analogues) and less frequent and less severe side effects (low incidence of hot flushes and no effect on bone remodeling).

In this study we analyze what the real effectiveness of the drug, outside the methodology of a clinical trial, and its influence on intraoperative parameters of fibroids surgery, both abdominal and hysteroscopic.

METHODS

Retrospective observational study. We reviewed medical records of women operated because of symptomatic fibroids between 2013-2015 at Hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid).

We obtained data from 306 operated women abdominal route (myomectomy or hysterectomy, laparotomy or laparoscopy), of which 41 were treated with 5 mg daily vo UPA and 104 patients operated on hysteroscopic myomectomy of which 21 were treated with UPA. In total we collecto data from 90 patients who had been treated with 5 mg daily vo UPA.

RESULTS

Most patients treated with UPA were Caucasian, with an average age of nearly 44 years, without anemia and overweight. The vast majority of women were nulliparous (69% of them did not have abortions and 42.4% had no previous deliveries). Patients were treated with the drug an average of 3.75 months. Ninety percent of patients did not refer any side effects. Only 9 patients reported any adverse effects, the most frequent hot flashes (2 patients) and headache (2 patients). A case of pregnancy was found after administration of UPA. Three months after treatment, an average reduction of 34.5% of the initial volume of the fibroid ($P = 0.009$) was observed, uterine volume was reduced by 6.6% and hemoglobin experienced an average increase of 1.99 g / dl ($P < 0.001$). When analyzing volumen reduction among different myoma localizations, subserosal fibroids reached the most significant reduction, followed by panmural, intramural and then submucosal ($P < 0.001$). It was found that women with low response (volume reduction $< 15\%$) had a lower BMI (26.40 vs. 30.10; $p = 0.023$), a smaller diameter of the main fibroma (53.89 mm vs. 65.91 mm, $P = 0.040$), a lower volume (96.38 cc vs. 107.50, $P = 0.004$) and a smaller principal diameter of the uterus (95,75mm vs. 124,13mm; $P = 0.03$). Great responders (reduction in volume $> 50\%$) had fibroids with larger diameter (68.74 mm vs. 55.92 mm;

P = 0.032), higher uterine length (131.88 vs. 101.70; P = 0.006) and greater fibroid volumes (180.81 vs. 110.41; P = 0.053). In abdominal surgery, operative bleeding women taking UPA was less than the untreated women (-0.997 g / dl vs. -1.660 g / dl), although this difference was not statistically significant (P = 0.098). Regarding to postoperative hematocrit it was observed that women who had not received AUP had a decrease of 5.55 % and those that had received 3.04 % (P = 0.002). In women undergoing hysteroscopic myomectomy we found no statistically significant differences in the two groups for surgical time, the balance of glycine, the percentage of fibroid resection in the first operation, number of surgeries needed and days of hospitalization in plant.

CONCLUSIONS

UPA as a treatment for fibroids prior to abdominal surgery should primarily be given to the patient with preoperative anemia to improve her status before facing the process or when is expected a large intraoperative blood loss. Before hysteroscopic resection, it should be administered to improve preoperative anemia. Besides, the indication can be bounded by the response profile outlined in this paper.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA. PAPEL DEL ACETATO DE ULIPRISTAL EN EL TRATAMIENTO DE LOS MIOMAS

Los miomas son los tumores más frecuentes en la especie humana. Son proliferaciones monoclonales de células de músculo liso que se disponen en haces entre gran cantidad de MEC (colágeno, proteoglicanos y fibronectina) y se encapsulan en el miometrio. La incidencia aumenta con la edad de la mujer, de tal manera que se estima que a los 50 años el 70% de las mujeres caucásicas y el 80% de las afroamericanas presentan miomas (1). Aunque la mayoría permanecen asintomáticos, en un 15 a 30% de los casos son causa de sangrado uterino anómalo, dolor pélvico, síntomas compresivos, complicaciones durante la gestación e infertilidad por mecanismos que aún no son bien conocidos (2)(3). Dada su frecuencia y su impacto en la calidad de vida de las pacientes constituyen un problema mayor de salud pública. Esta afirmación contrasta con la poca investigación que se ha llevado a cabo en el tratamiento de esta patología (4).

Es conocido que el tratamiento estándar es la cirugía, siendo la histerectomía (laparotómica, laparoscópica o vaginal) la opción más frecuente. El útero miomatoso constituye la principal indicación de histerectomía en todo el mundo y supone 55 000 histerectomías al año en Reino Unido y 600 000 en Estados Unidos lo que conlleva un gran coste económico (4).

Dado que la edad del primer embarazo se retrasa en las mujeres de la segunda mitad del siglo XX y del siglo XXI, el diagnóstico de miomas en pacientes que aún no han cumplido su deseo genésico es mucho más frecuente por lo que se ha hecho necesario encontrar nuevos tratamientos que sean capaces de conservar el útero, salvaguardar y mejorar el potencial reproductor de la paciente y disminuir la sintomatología asociada a estos tumores.

La miomectomía (laparotómica o laparoscópica), cuya técnica se describe por primera vez en la segunda década del siglo XX, nace con el propósito de preservar el

útero y por ende la fertilidad de la paciente (5). Sin embargo, en muchos casos no es una solución definitiva al problema, ya que no impide la recurrencia de la enfermedad. La recurrencia conlleva riesgo aumentado de histerectomía (6).

Pocas son las opciones de tratamiento médico de las que se disponen en la actualidad y que incidan con relevancia clínica en la sintomatología de los miomas. Los fármacos que más evidencia reúnen como tratamiento médico preoperatorio de los miomas son los aGnRH, que han demostrado ser eficaces en la reducción del volumen uterino y del mioma y del sangrado uterino asociado al útero miomatoso. Estos efectos se traducen en la mejoría de los parámetros intra y posoperatorios de histerectomías y miomectomías: se ha objetivado reducción del volumen de sangrado durante la cirugía (-58ml, IC del 95: -75,7 a 40,3 en la histerectomía y -67.5ml, IC del 95%: -90,6 a -44,4 en la miomectomía), disminución del tiempo quirúrgico (-5,2 minutos, IC del 95%: -8,6 a -1,8 en la histerectomía), duración de la estancia hospitalaria (-1,1 días, IC del 95%: -1,2 a -0,9 para histerectomía) y disminución de la proporción de incisiones verticales (OR = 0,36; IC del 95%: 0,2 a -0,6 para histerectomía y OR=0,11; IC del 95%: 0,02 a -0,75 para miomectomía) (7). Parece que esta mejoría en los parámetros intraoperatorios se debe al mecanismo de acción de los aGnRH: reducción del volumen uterino y del mioma y disminución del flujo vascular uterino, lo que ecográficamente se traduce en un aumento del índice de pulsatilidad (IP) de las arterias uterinas (8). Por otro lado los aGnRH dificultan la disección del plano del clivaje en la miomectomía lo que, unido a los severos efectos secundarios en forma de cortejo sintomatológico climatérico, son una de las grandes limitaciones en su uso preoperatorio y a largo plazo.

En febrero de 2012 la Agencia Europea del Medicamento aprueba el del AUP perteneciente a la familia MSRP como tratamiento preoperatorio de los síntomas moderados y graves de miomas uterinos en mujeres adultas en edad reproductiva. El AUP se administra a una dosis de 5mg diarios durante un ciclo de 3 meses previos a la cirugía de miomas con posibilidad de realizar un segundo ciclo de otros 3 meses (9).

El AUP ha demostrado ser eficaz como tratamiento preoperatorio de los miomas al menos al mismo nivel que los aGnRH en la reducción del sangrado uterino asociado al útero miomatoso y la reducción del volumen del mioma con la ventaja sobre aquéllos de que el control del sangrado es mucho más rápida (7 días frente a los

30 de los análogos) y los efectos secundarios menos frecuentes y menos graves (incidencia mínima de sofocos y no efecto sobre el remodelado óseo) (10).

Sin embargo, por la reciente comercialización del producto, no existe literatura acerca de si estos efectos tienen repercusión en los parámetros intra y posoperatorios de la cirugía de miomas. Hasta el momento se conoce que el AUP induce en los miomas la apoptosis y disminuye la proliferación celular, además de modular la expresión de los factores de crecimiento endotelial (VEGF) en el mioma (11). Otros MSRP han demostrado además disminuir el flujo sanguíneo uterino con aumento del IP de las arterias uterinas (12).

1.2 ETIOLOGÍA Y PATOGÉNESIS DEL MIOMA UTERINO

No se conoce agente etiológico en la génesis de los miomas uterinos probablemente porque la inversión en investigación sobre patología benigna es mucho menor que la de procesos oncológicos, muy a pesar de la merma en la calidad de vida que supone para estas pacientes y de la altísima prevalencia de la enfermedad. Sin embargo, el desinterés que ha primado en la patogénesis del útero miomatoso se ha superado en los últimos años y se puede hablar de importantes avances en la identificación de factores de riesgo (relación con contaminantes químicos) y de alteraciones genéticas involucradas en la formación de miomas (cromotripsis, mutaciones en los genes HMGA2 y MED 12).

En esencia se pueden subdividir los factores implicados en la tumorigénesis en cuatro categorías:

- Factores de riesgo o predisponentes.
- Factores iniciadores: teorías de iniciación.
- Factores promotores.
- Factores efectores (13).

1.2.1 FACTORES DE RIESGO

La OMS define factor de riesgo como “cualquier rasgo, característica o exposición de un individuo que aumente su probabilidad de sufrir una enfermedad o lesión”. Los factores de riesgo se ponen en evidencia mediante estudios epidemiológicos. Existen

multitud de estudios en la literatura acerca de los factores que predisponen a las mujeres a padecer miomas: obesidad, menarquia precoz, edad avanzada al primer embarazo etc. Muchos de ellos actúan como factor de confusión de otros (edad y obesidad) y otros muchos tienen relación con el aumento del nivel de estrógenos circulantes.

MENARQUIA PRECOZ

Son varios los estudios que hablan de una relación inversamente proporcional entre la edad de la menarquia y la probabilidad de desarrollar miomas a lo largo de la vida adulta. Marshall y cols., en un estudio prospectivo sobre una cohorte de 91 065 enfermeras encuentran que la edad de menarquia de 10 años o inferior supone un riesgo para padecer miomas de 1,24 respecto a aquellas mujeres que habían tenido la menarquia a los 12 años más (RR 1,24, IC95% 1.08–1.41) en el análisis multivariante ajustado por edad, raza, estado marital, IMC, edad en el primer parto, años transcurridos desde el último parto, antecedente de esterilidad, años a los que se inició tratamiento con anticonceptivos orales. La explicación a este hecho puede encontrarse en que la menarquia precoz conlleva un mayor número de años de exposición hormonal lo que hace que exista mayor probabilidad de que las células miometriales, que se dividen un mayor número de veces, acumulen más errores genéticos (14).

Parece que también la regularización precoz de los ciclos aumenta la probabilidad de diagnóstico de miomas en la edad reproductiva temprana (15). Terry y cols. realizan un estudio sobre una cohorte prospectiva de 116 609 enfermeras y no encuentran que el tiempo medido en años hasta la regularización del ciclo menstrual sea un factor de riesgo en la génesis de los miomas (16).

PARIDAD

Desde hace décadas es conocido el efecto protector que suponen las gestaciones sobre la formación de miomas (17). En el ya mencionado estudio, Terry y cols. encuentran que la paridad frente a la nuliparidad es un factor protector para desarrollar miomas uterinos (RR 0,69, IC 95% 0,66-0,73). También objetivaron que la probabilidad de desarrollar miomas va disminuyendo con los sucesivos embarazos: a partir de 3 gestaciones de más de 6 meses se encuentra un efecto protector (RR 0,88;

IC95% 0,80-0,96) siendo ese más acusado cuando el antecedente era de 4 gestaciones o más (RR 0,78; IC95% 0,69-0,89). La edad avanzada en el primer parto también se correlacionó con la protección frente al riesgo de desarrollar miomas: las mujeres cuyo primer embarazo se produjo entre los 26 y 30 años presentaban un RR de padecer miomas de un 0,86 (IC95% 0,81-0,91) y cuando el embarazo se produjo por encima de los 31 años el RR fue de 0,71 (IC95% 0,64-0,79). La edad avanzada en el último parto fue un factor protector con RR de 0,91 (IC95% 0,84-0,98), cuando este último parto se producía entre los 31 y 35 años, y RR de 0,80 (IC95% 0,70-0,93) cuando se producía a una edad de 36 años o superior. Aunque todas estas variables estaban correlacionadas, se demostró su independencia en la asociación con el riesgo de miomas en el análisis multivariante. Cuando habían transcurrido 16 años o más desde el último parto se incrementaban las posibilidades de diagnóstico de miomas (RR 2,48; IC95% 2,13-2,87) comparado con mujeres cuyo parto había acaecido hace de 1 a 3 años (16).

La teoría más clásica que explica este papel protector del embarazo frente a los miomas es la que postula que la gravidez evita la sobreexposición a largo plazo de estrógenos no contrarrestados por progesterona causada por los ciclos anovulatorios (18). Sin embargo, más recientemente se ha sugerido que los miocitos adoptan durante la gestación un fenotipo especial que hace que primero incrementen en número, después en tamaño y aumenten la producción de MEC, se vuelvan hipercontráctiles y activas en una tercera fase para regresar mediante fenómenos apoptóticos y degradación de la MEC a su estado preconcepcional en el periodo posparto (19). Los miocitos con capacidad de formar miomas también pueden sufrir estos fenómenos regresivos, lo que explica la protección de la paridad frente a la nuliparidad y el efecto protector *in crescendo* a medida que aumenta el número de gestaciones. De hecho, autores como Barbieri, Andersen y Day hipotetizan que las células que componen estos tumores adoptan un fenotipo semejante al de los miocitos durante el embarazo, ya que comparten características similares: expresión de receptores para hormonas peptídicas y esteroideas, incremento de la capacidad de producción de MEC y expresión de la proteína conexina 43 involucrada en la formación de las GAP junctions. Estas células en el mioma no serían capaces, sin embargo, de

regresar mediante apoptosis y desdiferenciación fundamentalmente por la diferente expresión de la COX-2 y la síntesis de prostaglandinas en el útero no gestante, fenómenos que ocurren de forma masiva al finalizar la gestación (20,21).

Por otro lado se podría teorizar que los miomas son causa de esterilidad, y por tanto de la nuliparidad de estas mujeres, en lugar de consecuencia de dicha nuliparidad. Sin embargo, en muchos de los estudios epidemiológicos, como los ya citados de Terry y cols. y Marshall y cols., se sigue viendo esta asociación en la misma medida cuando se excluyen a las mujeres con historia de esterilidad o se realizan análisis estadísticos ajustados por este factor de confusión (14,16).

LACTANCIA

Terry y cols. en el mismo estudio encuentran que un cómputo global de 37 o más meses de lactancia materna son protectores frente al riesgo de padecer miomas (RR 0,80; IC95% 0,71-0,90) en el análisis multivariante ajustado por paridad, edad al primer parto, tiempo desde el último parto, IMC, infertilidad, estado marital, raza, edad a la menarquia, edad cuando se utilizaron ACHO por primera vez, uso de antihipertensivos y tensión arterial diastólica (16).

EDAD

En el estudio prospectivo de 535 casos y 535 controles realizado por Ross y cols. se objetiva un aumento en el riesgo de miomas con el incremento de la edad durante los años reproductivos, con un crecimiento muy rápido en el número de diagnósticos en la década de los 40 años (18). Dado que este estudio se basa en el análisis del útero tras una histerectomía, podría especularse con que lo que aumenta entre los 40 y 50 años es el riesgo de padecer miomas sintomáticos que precisan cirugía o que las mujeres entre 40 y 50 años tienen más riesgo de ser histerectomizadas dado que ya han cumplido su deseo genésico. Por otro lado, este incremento podría ser el resultado de toda una vida de exposición hormonal, previamente al declinar de la función ovárica que se sitúa en torno a los 50 años y en adelante.

MENOPAUSIA

Dado que la menopausia es un estado hipoestrogénico se produce un decremento en el número de miomas que precisan cirugía (17,18) . Cramer y Patel en 1990 realizan

cortes seriados de 2mm de grosor en un total de 100 piezas de histerectomía hallando que la incidencia de miomas en mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas es similar (74% vs. 84%), aunque en estas últimas se encontraban en menor número y tamaño (22).

OBESIDAD

En el estudio de casos-controles llevado a cabo por Ross y cols. y anteriormente mencionado, se encuentra una relación positiva entre el peso y el riesgo de padecer miomas: por cada incremento de 10kg en el peso corporal se produce un incremento del 21% del riesgo (18). Otros estudios han observado la misma asociación entre el IMC y el riesgo de fibromas: un aumento de 1 unidad de IMC supone un ascenso del 6% del riesgo (23). Mujeres con IMC normales pero con un porcentaje de grasa corporal igual o superior al 30% (obesidad oculta) o mujeres con distribución troncular de la grasa (ratio cintura-cadera superior a 0,80) presentan también mayor incidencia de miomas (24). También es un hallazgo común en la literatura el encontrar una alta prevalencia de mujeres obesas entre las histerectomizadas a causa de un útero miomatoso: así un grupo de Boston encuentra que el 51% de las mujeres sometidas a dicha intervención son obesas y el 16% tienen una obesidad severa (25).

La relación entre obesidad y miomas puede establecerse a través del incremento del estímulo estrogénico que presentan estas pacientes. En primer lugar porque existe conversión de los esteroides suprarrenales en estrona en la grasa periférica, pero también porque el hígado de la mujer obesa produce menos cantidad de globulina transportadora de hormonas sexuales, lo que se traduce en una mayor biodisponibilidad del estrógeno circulante. Estos dos fenómenos probablemente tengan más peso en la mujer obesa posmenopáusica que en la obesa premenopáusica porque es en la posmenopausia cuando casi todo el estrógeno procede de la conversión periférica en estrona (26). En las mujeres obesas premenopáusicas las rutas metabólicas de la 2-hidroxilación y de la 17- α -oxidación del estradiol que dan como productos metabolitos con menor actividad del mismo están inhibidas, lo que contribuye al hiperestrogenismo (27).

DIETA

No existen muchos estudios en la literatura acerca del rol que juega la alimentación en la génesis de los miomas. En un estudio de 843 casos de mujeres diagnosticadas de mioma uterino y 1557 controles de mujeres sanas, Chiaffarino y cols. encuentran que las mujeres diagnosticadas de miomas eran consumidoras con mayor frecuencia de carne de ternera, otras carnes rojas y jamón e ingerían fruta, verdura y pescado en menor medida que las mujeres sin miomas (28). Sin embargo en este estudio no se tienen en cuenta factores de como la ingesta calórica o el consumo de grasa que se han revelado como importantes para la elevación del nivel de estrógenos en sangre periférica. En efecto, hay trabajos que estudian las diferencias en los niveles de estrógeno circulante entre mujeres vegetarianas y omnívoras y que concluyen (Goldin y cols.) que las mujeres vegetarianas consumen mayor cantidad de fibra, tienen dietas con menor aporte calórico, mayor peso de heces, mayor excreción fecal de estradiol, reducción de la actividad β -glucuronidasa de la flora bacteriana fecal y menor excreción de estradiol en orina (29). Los mismos autores concluyen que esto es debido a que una mayor cantidad de estrógenos segregados a través de la bilis de las mujeres vegetarianas escapan a la circulación enterohepática y son excretados en heces respecto a las mujeres no vegetarianas (30). En mujeres posmenopáusicas también se ha observado un efecto reductor del nivel de estrógeno sérico en las dietas hipocalóricas (31).

Por otro lado, estudios en el modelo animal, han demostrado que algunos componentes presentes en las hortalizas pueden actuar como factor protector frente a los miomas. Así, Sahin y otros autores, encuentran que la suplementación con licopenos o con polvo de tomate (rico en licopenos) de la dieta de la codorniz japonesa (*Coturnix coturnix japonica*), animal con particular tendencia a desarrollar miomas del oviducto, disminuye el número y tamaño de los miomas (32,33).

Existe mayor controversia con el papel que juegan los fitoestrógenos en la tumorigénesis. Los fitoestrógenos son compuestos difenólicos, no esteroideos, que se encuentran en más de 300 especies vegetales, siendo la soja la principal fuente alimenticia de fitoestrógenos. Se considera que tienen un poder estrogénico débil otorgado por su estructura similar al 17- β -estradiol lo que les hace unirse a los RE con

propiedades agonistas o antagonistas según el órgano diana, la concentración sérica de estrógeno natural y la concentración del propio fitoestrógeno. Actúan, por lo tanto, como MSRE naturales (34,35). Nuevamente en el modelo animal (*Coturnix coturnix japonica*) la ingesta de genisteína (fitoestrógeno perteneciente a la categoría de las isoflavonas) disminuye la incidencia y el tamaño de los miomas pero no existen estudios en humanos que avalen estos datos (36).

Algunos autores concluyen que los niveles séricos bajos de 25-hidroxivitamina-D3, que pudieran estar causados por una ingesta deficitaria de vitamina D, pueden jugar un rol en la formación de miomas (37). Muy recientemente, Brakta y cols. encuentran que la vitamina D3 es capaz de inhibir el crecimiento de los miomas in vitro e in vivo en el modelo animal, por lo que hipotetizan que la vitamina D3 podría ser importante en el tratamiento médico de los miomas (38).

También se ha encontrado relación con el consumo de alcohol y el aumento de la incidencia de miomas. En un estudio sobre 21 885 mujeres de raza negra se encontró un aumento de esta incidencia en mujeres consumidoras de cerveza, no así entre las consumidoras de vino o licores. Este mismo estudio encontró únicamente relación entre el consumo muy elevado de café o cafeína y riesgo de fibromas en las mujeres por debajo de los 35 años (39).

EJERCICIO FÍSICO

Se ha objetivado una menor incidencia de tumores benignos de útero entre las mujeres que practicaron el atletismo en época universitaria respecto a las mujeres que no lo practicaron. Whyshak y cols. encuentra en 1986 que las mujeres que no habían practicado atletismo tenían un 45% más de riesgo que las que habían sido atletas de presentar tumores benignos en el útero (RR 1,45; IC95% 1,12-1,87). Esta protección de las mujeres que habían practicado ejercicio en su juventud puede deberse a la disminución de la conversión periférica de andrógenos en estrógenos y a la degradación de los estrógenos a metabolitos más inactivos propias de las mujeres más delgadas (40).

ETNICIDAD

Es sobradamente conocido desde hace décadas la predisposición a padecer miomas uterinos de la raza negra. Baird y cols. en el trabajo de 2003 ya citado con anterioridad y en el que se reclutan 1 364 mujeres afroamericanas y blancas al azar a las que se les realiza una ecografía ginecológica objetivan que las mujeres afroamericanas respecto a las blancas tienen en mayor proporción un diagnóstico previo de miomas (45% vs. 21%), son más jóvenes al diagnóstico (33 años vs. 36 años), presentan mayor incidencia de miomas una vez iniciado el estudio (59% vs. 43%) y mayor prevalencia de miomas al final de los 40 años (80% vs. 70%). La OR para padecer miomas fue de 2,7 (IC95% 2,3-3,2; $p < 0,001$) para las mujeres afroamericanas frente las caucásicas, una vez realizado el ajuste por IMC y paridad. Además se encontró que las mujeres afroamericanas eran diagnosticadas con mayor frecuencia de miomas múltiples (73% vs. 45%). La proporción de miomas submucosos, sin embargo no difería significativamente entre los dos grupos étnicos (26% de las mujeres con miomas múltiples para ambos grupos). La presencia de miomas con relevancia clínica en las mujeres premenopáusicas de 35 a 39 años fue del 10-15% entre las caucásicas y del 30-40% entre las afroamericanas (OR 2,6; IC95%2,2-3,0). Esta cifra se eleva hasta el 50% de las afroamericanas y el 35% de las blancas al final de los 40. La incidencia acumulada fue creciente para ambos grupos con la edad, siendo ésta mayor en las mujeres de raza negra que en las caucásicas, según se aprecia en el gráfico incluido en este mismo artículo (1)

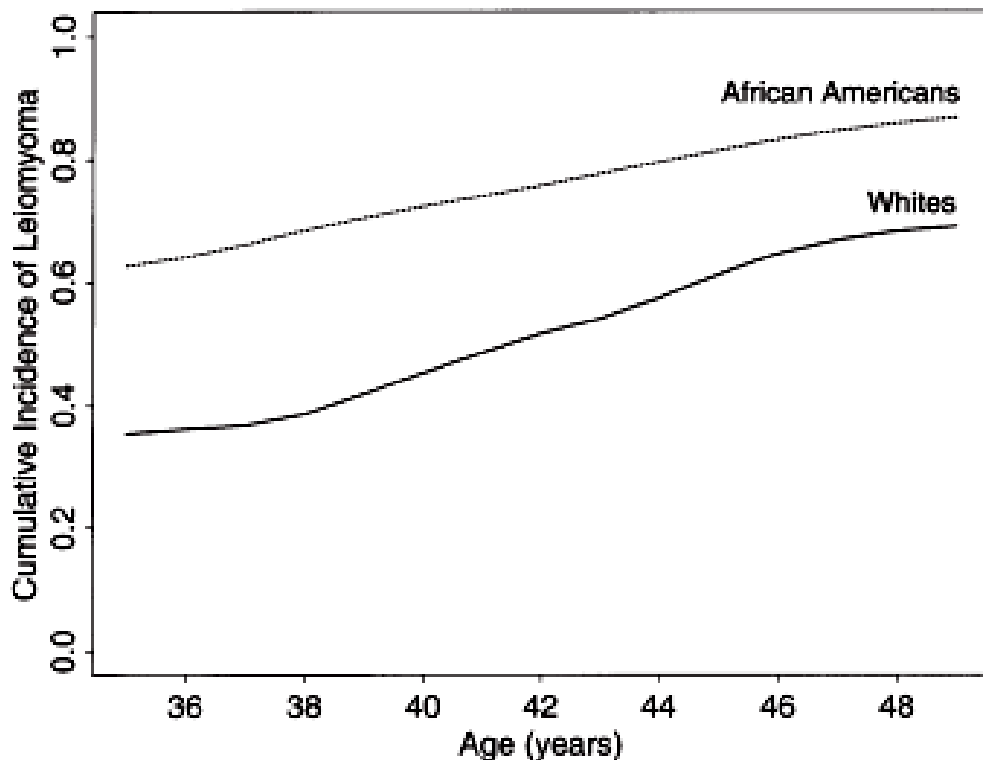


Figura 1. Incidencia acumulada de leiomiomas a lo largo de la vida en caucásicas y afroamericanas. Baird y cols. (1)

En 2013, Moorman, estudia la presencia de miomas en mujeres a las que se les ha practicado una histerectomía y encuentra que las afroamericanas tienen mayor peso uterino y miomas más grandes y numerosos, con independencia del IMC, del antecedente de hipertensión o tabaquismo o de los antecedentes familiares (41).

Los motivos por los cuales las mujeres afroamericanas son más susceptibles a padecer con mayor frecuencia más y más grandes miomas no están del todo esclarecidos en la literatura. La propia Moorman especula con que sólo la presencia de factores de riesgo (obesidad o hipertensión) no es suficiente para explicar tal disparidad y postula que puedan existir otros factores: sociales (dificultad de las mujeres afroamericanas al sistema de salud, lo que retrasa el diagnóstico y empeora la clínica), infecciones del aparato genital, diferencias hormonales interraciales, diferencias en la formación y degradación de la MEC y diferencias genéticas (41). De hecho un estudio se objetivó que el genotipo Val/Val de una enzima fundamental en el metabolismo estrogénico (la catecol-O-metiltransferasa) se encuentra en el 47% de las

mujeres afroamericanas y el 30% de las mujeres hispanas, pero sólo en el 19% de las caucásicas. Las mujeres portadoras de este genotipo tienen 2,5 veces más riesgo de desarrollar miomas que las no portadoras (IC95% 1,017-6,151; $p < .001$) (42). También se han encontrado diferencias en cuanto al nivel de ARNm del enzima aromatasa en los miomas respecto a la expresión del ARNm del mismo enzima en el miometrio circundante de las mujeres afroamericanas (83 veces superior), caucásicas (38 veces) y asiáticas (33 veces) (43).

Otros autores han encontrado un incremento de al menos un 20% en el riesgo de padecer miomas en mujeres de raza negra de edad joven (≤ 30 años) si, durante la infancia, estas mujeres habían padecido exposición a dietilbestrol, diabetes, hipertensión, bajo peso al nacimiento, prematuridad, habían sido primogénitas de madre adolescente, hijas en parto múltiple o habían recibido lactancia artificial con leche de soja (44).

Existen pocos datos en la literatura acerca de la epidemiología de los miomas en las mujeres de otras razas. Marshall encuentra en 1997 que la prevalencia de miomas entre asiáticas e hispanas es similar a la encontrada en mujeres caucásicas (tasa por 1 000 años-mujer: 10,4 para las asiáticas, 14,5 para las hispanas, 12,5 para las caucásicas y 37,9 para las afroamericanas) (45). Un artículo en el que se estudia la incidencia de miomas entre las integrantes femeninas del ejército de Estados Unidos entre los años 2001 y el 2010 encuentra una incidencia ligeramente elevada en las hispanas y las mujeres que proceden de Asia o del Pacífico (Ratio de tasa de incidencia tomando como referencia la incidencia de miomas en mujeres caucásicas: 1,1 para hispanas y asiáticas). En todas las etnias la incidencia de miomas aumenta con la edad de las pacientes y es máxima a partir de los 40 años. Esta información queda recogida en el siguiente gráfico (46).

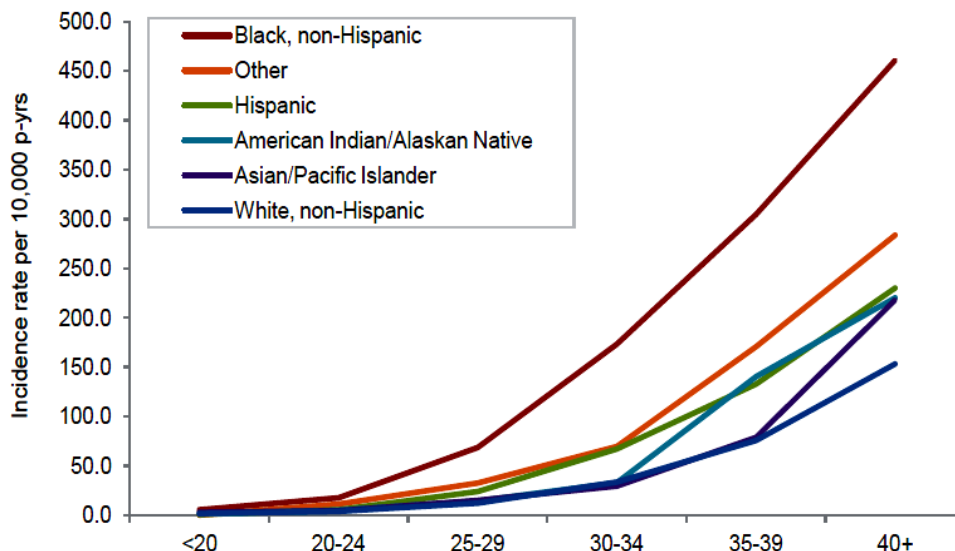


Figura 2. Tasa de incidencia según etnicidad. Armed Forces Health Surveillance Center (AFHSC) (46)

TABAQUISMO

Existen datos contradictorios en la literatura acerca del riesgo de desarrollar miomas en las mujeres con hábito tabáquico. Algunos autores encuentran que el tabaquismo tiene efecto protector frente al riesgo de desarrollar miomas (18,40). Parazzini y cols. encuentran un RR de 0,5 (IC95% 0,4-0,7) para desarrollar miomas en mujeres fumadoras frente a las no fumadoras (47). Ross objetiva en 1986 que las mujeres que fumaban 10 cigarrillos al día, tenían una disminución del riesgo de padecer miomas del 18% en comparación con las no fumadoras (18). Sin embargo otros autores no encuentran ninguna relación entre tabaquismo y miomas (39,48).

Los autores que encuentran que el tabaquismo es protector frente al desarrollo de miomas uterinos ven sustentados sus datos por el hecho de que el tabaco modifica el metabolismo estrogénico. Las fumadoras de al menos 15 cigarrillos al día presentan un aumento de la 2-hidroxilación del estradiol, sin variaciones a lo largo del ciclo ovárico, lo que supone una menor biodisponibilidad del mismo en los tejidos diana y una menor excreción de estradiol en orina (49). Asimismo, la nicotina y la anabasina (dos componentes de bajo peso molecular presentes en el humo de tabaco) han demostrado ser inhibidores del enzima aromatasa de las células de la granulosa (50). Además los fumadores presentan IMC más bajos, lo que supone una disminución del riesgo de padecer fibromas según se ha explicado en el epígrafes anteriores,

probablemente por una menor eficiencia en el almacenamiento energético o por una tasa metabólica más elevada (51).

Otros datos, como el que los niveles de estradiol y estrona son similares en las mujeres posmenopáusicas fumadoras y no fumadoras, respaldan los trabajos que no encuentran protección frente al riesgo de miomas en las mujeres fumadoras (52).

ANTICONCEPTIVOS COMBINADOS HORMONALES ORALES

No se ha logrado establecer de manera definitiva una relación entre la ingesta de ACHO y la incidencia o el crecimiento de los miomas preexistentes. Probablemente la inconsistencia de los datos pueda deberse a que existen muchas formas de ACHO que difieren en sus componentes, sobre todo progestágenos, y el efecto puede variar merced a los diferentes compuestos (53).

Chiaffarino en 1999 realiza un estudio en 843 mujeres con miomas uterinos y 1557 controles. Encontró que el riesgo de padecer miomas era menor en las mujeres que utilizaban ACHO en el momento actual frente a los que nunca los habían utilizado (OR 0,3; IC95% 0,2-0,6), que las mujeres exusuarias de ACHO presentaban un riesgo similar a las que nunca habían utilizado ACHO (OR 1,1; IC95% 0,9-1,4) y que el riesgo de miomas disminuía a medida que aumentaban los años de uso de los ACHO, así las mujeres que los habían utilizado durante un periodo de tiempo de 4 a 6 años presentaban una OR de 0,8 (IC95% 0,5-1,2) y las que los habían utilizado durante 7 años o más tenían una OR de 0,5 (IC95% 0,3-0,9), frente a las que nunca habían sido usuarias. En el ya mencionado trabajo de Ross y cols. se cifra en un 17% la reducción del riesgo de padecer miomas por cada 5 años de uso de ACHO. Estos autores apuntan también a que el uso de ACHO en los 6 meses previos al diagnóstico del tumor se asocia a un descenso del riesgo de padecerlos y a que cuanto más dosis de noretisterona, a igualdad de dosis de etinilestradiol, contiene el ACHO mayor efecto protector ofrece. Por contra, los preparados con diacetato de etinodiol como progestágeno no se relacionaron con un descenso del riesgo de fibromas (18).

Samadi en 1996 encuentra que, en general, el uso de ACHO no aumenta el riesgo de fibromas pero entre las mujeres que se realizan pocas citologías aumenta el riesgo de padecer miomas si hay un uso concomitante de ACHO. El autor concluye que

probablemente esto se debe a un sesgo por el cual las mujeres usuarias de ACHO se realizan más revisiones ginecológicas lo que conlleva un aumento del reporte de miomas (54). Marshall sí encontró un aumento en el diagnóstico de miomas en las mujeres que habían utilizado los ACHO entre los 13 y 16 años RR 1.26 (IC95% 1,05-1,51) (14).

TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA

El curso natural de los miomas tras la menopausia es el de a disminución de tamaño fundamentalmente por un descenso en los niveles de los RE, sin que el descenso de los RP participe en este proceso de manera fundamental (55).

Los datos en la literatura acerca de la relación entre el crecimiento de miomas y la THS son muy heterogéneos probablemente, al igual que ocurre con los ACHO, por la variedad de preparados comerciales que existen en el mercado tanto en su vía de administración (oral, transdérmica etc.) como en las moléculas que los componen (tibolona, estrógenos y progesterona, sólo estrógenos etc.).

Existe cierta evidencia de que la tibolona no aumenta el crecimiento de los miomas en la posmenopausia frente a los preparados transdérmicos de estradiol y acetato de noretisterona. En un ECA conducido por Simsek en 2002 encuentran que existe un aumento del volumen del mioma principal más acusado en las mujeres que usaron el compuesto transdérmico frente a las que usaron la tibolona oral, si bien esta diferencia no alcanza la significación estadística (56). Fedele, conduce otro ECA donde las pacientes son aleatorizadas a los mismos grupos que en el ECA de Simsek y, aunque no encuentra diferencias estadísticamente significativas en el aumento de volumen del útero y del mioma principal entre los dos grupos, sí que encuentra que el volumen uterino, del mioma y el espesor endometrial crecen significativamente en el grupo tras la administración de preparado transdérmico (57).

Una revisión de 28 artículos sobre el efecto de la THS sobre el crecimiento de los miomas llevada a cabo por Ang, Farrel y Vollenhoven en 2001 concluye que, en efecto, ni la tibolona ni la THS que combina estrógenos y progesterona administrada vía oral tienen efecto sobre el volumen de estos tumores. La THS de estrógenos y

progesterona aplicada vía transdérmica sí que parece aumentar el volumen de los mismos (58).

TMX

El TMX es un SERM que se utiliza en el tratamiento de la paciente con cáncer de mama con receptores hormonales positivos. La molécula del fármaco se une de manera competitiva al RE y tiene acciones diferentes en los distintos tejidos diana, en mujeres pre y posmenopáusicas. Se ha objetivado cómo incluso el TMX puede tener acciones antagónicas dentro del mismo tejido. También es capaz de unirse a proteínas celulares distintas al RE como la calmodulina, la proteína kinasa C y otras proteínas transmembrana (59). El fármaco puede inducir un aumento del volumen miometrial y el crecimiento de los miomas uterinos en mujeres posmenopáusicas (59–62). También se ha asociado con la aparición de sarcomas uterinos (63).

XENOESTRÓGENOS

Se define como xenoestrógenos a un grupo heterogéneo de compuestos químicos que son hormonalmente activos (disruptores hormonales o endocrinos). Difieren de los estrógenos naturales (fito y micoestrógenos) en que son compuestos fabricados por el hombre y de los estrógenos farmacológicos en que su acción no es intencionada. No tienen una estructura química común y se originan como productos de la industria, la alimentación o la farmacéutica (64).

DDT

El DDT es un compuesto químico órganoclorado utilizado como pesticida. Es muy soluble en las grasas y en disolventes orgánicos, y prácticamente insoluble en agua. Esto hace que se almacenen en el tejido adiposo del ser humano y que en periodos de movilización de la reserva grasa, como el ayuno prolongado o la lactancia, haya mayores niveles circulantes y, por tanto, mayor exposición al DDT (65–67). Ya en 1987, Saxena y cols. encuentran concentraciones elevadas de DDT y sus metabolitos en tejido procedente de leiomiomas respecto a tejido miometrial normal procedente de humanos lo que sugiere, según los autores, la participación de este químico en la génesis de este tumor. Estudios *in vitro*, como el realizado por Hodges en 2000 con una línea celular derivada de células procedentes de leiomiomas de la rata Eker confirman

que los compuestos órganoclorados estimulan la proliferación celular a través de mecanismos mediados por el RE (68).

BFA, BENZOFENONA Y FTALATOS

El BFA es un compuesto orgánico con dos grupos funcionales fenol. Se genera desde hace más de 50 años en la industria del plástico. Es utilizado muy frecuentemente en la síntesis del policarbonato de plástico (transparente e insatillable) y que se utiliza fundamentalmente en la fabricación de biberones y botellas de agua.

Los ftalatos o ésteres de ácido ftálico son un grupo de compuestos químicos que se añaden a los plásticos para incrementar su flexibilidad.

La benzofenona es una cetona aromática que actúa como filtro para las radiaciones UV ya que es capaz de absorberlas (promoviendo sus electrones a un estado excitado) y disiparla en forma de calor al volver sus electrones al estado fundamental. Debido a esta propiedad, se utiliza en perfumería y cosmética.

Pollack y cols. analizan las concentraciones urinarias de BPA, benzofenonas y ftalatos monoésteres en 495 mujeres que iban a ser sometidas a cirugía de miomas. Encontraron que las mujeres con úteros miomatosos presentaban medias geométricas de concentración urinaria corregida por creatinina de BAP y benzofenonas más altas que las mujeres sin miomas. La concentración urinaria de ftalatos era más baja en las mujeres con miomas que en las que no presentaban dicha patología. Sin embargo no se encontró asociación entre el riesgo de padecer miomas y los niveles de ninguno de los tres compuestos químicos cuando se realizó un análisis ajustado (69).

Weuve y cols. sí encuentran, sin embargo, asociación entre la concentración urinaria de algún ftalato (monobutil ftalato) y el riesgo de padecer miomas (OR 1,56; IC95%,93-2,61). Otros ftlatos se mostraron, en cambio, como protectores frente al riesgo de padecer miomas, como el mono(2-etilhexil) ftalato (OR 0,63; IC95% 0,37-0,95) (70).

1.2.2 FACTORES INICIADORES. TEORÍAS DE INICIACIÓN

Debido a que el agente etiológico de los miomas es desconocido, se han formulado diversas teorías acerca de cómo se originan estos tumores. Conocer la patogénesis de los miomas permitiría poder actuar antes de que se formen en las mujeres con factores de riesgo o abrir nuevas vías terapéuticas más efectivas y hechas a medida de cada paciente.

Las teorías sobre la patogénesis de los miomas se dividen en los siguientes grupos:

- Respuesta al daño tisular.
- Teorías genéticas.
- Teorías de transformación de las células madre miometriales.

RESPUESTA AL DAÑO TISULAR

Analizando el microambiente de los leiomiomas humanos se ha objetivado que es similar a la de la respuesta inflamatoria al daño tisular. Se encuentran grandes cantidades de TGF- β , que suele ser segregado por las células T CD4 en su forma latente y que necesita de ciertos componentes de la MEC para activarse. El TGF- β parece ser la citoquina principalmente involucrada en la activación de los fibroblastos y en su transformación a miofibroblastos (71). Además de esta activación de fibroblastos, el bFGF y el propio TGF- β 2 conducen a la neoangiogénesis y a la proliferación de CML del mioma y del miometrio. En el seno del mioma tanto el ARNm del bFGF como el propio bFGF están sobreexpresados respecto el miometrio normal. La expresión del receptor tipo I para el bFGF también se encuentra alterada en el endometrio de las mujeres con miomas. En las mujeres sanas este receptor se encuentra suprimido en la fase lútea inicial del ciclo mientras que en las mujeres con miomas y sangrado menstrual abundante no se suprime. Por otro la familia TGF- β incluye 5 proteínas diméricas que se unen a 3 receptores distintos provocando replicación celular e incremento en la producción de MEC. Dado que los miomas contienen mucha mayor cantidad de MEC que el miometrio normal, parece que el aumento de tamaño de estos tumores viene dado por un aumento del número de células y un incremento de la MEC a igual número de células. Tanto los leiomiomas como el miometrio contienen al menos 3

subtipos de TGF- β : 1,2 y 3 que inducen la proliferación celular de las CML del útero cuando se unen a sus receptores tipo I y II (72).

Existen numerosas lesiones en el ser humano en las que ya se ha comprobado que es un daño al tejido el desencadenante de las mismas. En general, las CML y los fibroblastos suelen responder a una noxa aumentando la proliferación celular y la producción de MEC. Es el caso de las placas de ateroma y las cicatrices queloides.

ESTÍMULOS MECÁNICOS

La proliferación de CML supone un evento fundamental y ya conocido en la formación de placas de ateroma como respuesta a un estímulo mecánico. Lindner y cols. hipotetizan que el daño provocado a las arterias carótidas de ratas por la insuflación de un balón intravascular provoca la liberación de sustancias mitógenas, fundamentalmente bFGF, que inducen la proliferación celular que se encuentra en el origen de la formación de placas de ateroma. La administración de un anticuerpo neutralizador del bFGF antes del intervencionismo sobre las arterias carótidas disminuía el crecimiento de las CML (73). La teoría de la mecanotransducción celular es el proceso de transducción de señales celulares en respuesta a los estímulos mecánicos. Según esta teoría, las fuerzas mecánicas sobre los tejidos provocan respuestas bioquímicas que modifican la MEC, el citoesqueleto y la proliferación y diferenciación celular postulado, por tanto, que los tejidos conectivos no soportan de manera pasiva la gravedad, la compresión, la presión intraluminal de los fluidos en los vasos o las tensiones generadas por la tracción muscular. Rogers comprueba en 2008 que los miomas presentan mayor rigidez respecto al miometrio circundante por la alteración de la MEC y que es precisamente la alteración de la matriz hace que las células del mioma estén sometidas a mayor estrés mecánico (74). Malik y cols. comprueban un incremento en la expresión de la integrina β 1 en los miomas respecto al miometrio normal. Las integrinas pertenecen a una superfamilia de glicoproteínas transmembrana que transducen los cambios mecánicos de la MEC al interior celular provocando un aumento de síntesis de MEC y proliferación celular, por lo que puede deducirse que el estrés mecánico juega un rol en el crecimiento del mioma (75).

HIPOXIA

Estudios epidemiológicos revelan que en mujeres con cicatrices queloides el riesgo de padecer miomas es de 2- 2,5 veces superior que el de las mujeres que no presentan cicatrices hipertróficas lo que hace presuponer que ambas patologías comparten hitos patogénicos comunes (76). No sólo es la observación de la relación epidemiológica la que permite deducir su proximidad, la composición de la MEC de ambas lesiones comparten muchas similitudes: existe un aumento en la cantidad de MEC, pero también hay una clara alteración de la calidad de la misma con alteración de los genes que codifican las proteínas que componen la MEC. En la base de la alteración de la calidad de la MEC está la disfunción de TGF- β , es decir, que los hallazgos de la composición de la MEC de los miomas están más en relación con cambios inflamatorios (como ocurre con los queloides) que con cambios asociados a procesos cancerígenos (77). Por otro lado, se ha demostrado que en la formación de cicatrices queloides la hipoxia es una pieza fundamental en su proceso de formación. Zhang y cols. publican un artículo en 2014 donde cultivan fibroblastos procedentes de cicatrices queloides en una incubadora con el 2% de O₂ y en otra incubadora con el 20% de O₂ para mezclarlas luego con células endoteliales procedentes de cordón umbilical humano. La hipoxia hizo aumentar la expresión de ARNm y proteína de VEGF, Ang-1 y periostina y estimuló la proliferación de las células procedentes de cordón, lo que sugiere que la hipoxia promueve la angiogénesis en el proceso de formación de queloides (78).

Estos dos hechos, que los miomas se relacionan con la hipoxia, pero que no se correlacionan con cambios presentes en la tumorigénesis cancerosa y sí con los cambios propios de la inflamación, son estudiados por Mayer y cols. que, en 2008, analizan los tejidos procedentes de 17 leiomiomas y 9 leiomiomas. Encuentran que los fibromas son lesiones con hipoxia muy marcada (pO₂ entre 1 y 5 mmHg), sin embargo los marcadores de hipoxia, que se encuentran ampliamente sobreexpresados en los leiomiomas, como el HIF-1 α , HIF-2 α , GLUT-1 y CA IX no se hallaban en ninguno de los fibromas. Esta ausencia de expresión de los marcadores de hipoxia constituye un hallazgo sorprendente, puesto que son considerados como la respuesta fisiológica a la hipoxia tanto en lesiones benignas como en malignas (79).

Es conocido que el miometrio soporta condiciones de hipoxia de manera frecuente, puesto que durante la menstruación se produce la liberación en el útero de sustancias vasoconstrictoras que pueden desencadenar eventos isquémicos. Esta hipótesis se ve sustentada por el hecho clínico de que muchas mujeres presentan dismenorrea (probablemente por efecto de la vasoconstricción) que antecede al diagnóstico de miomas (72).

AGENTES INFECCIOSOS

Se ha observado la presencia de *Chlamydia pneumoniae* en las placas de ateroma humanas lo que lleva a deducir que está involucrada en la génesis de la mismas (80). De la misma manera *Chlamydia trachomatis*, dada su prevalencia en el tracto genital femenino, podría estar involucrada en la patogénesis de los miomas especialmente de los submucosos al producir una infección genital ascendente. Desde hace décadas se especula con la asociación entre infecciones del tracto genital y miomas. Algunos autores encuentran correlación epidemiológica entre algunas infecciones y la prevalencia de fibromas. Así, Moore y cols. encuentran en un estudio sobre 1 656 mujeres que la vaginosis bacteriana se asocia con un incremento del 21% de la odds de padecer miomas (OR 1,21; IC95% 0,93-1,58). Por el contrario la infección por *Chlamydia* o la enfermedad inflamatoria pélvica se asoció con una disminución de la odds de padecer dos o más miomas del 38% (aOR 0,62; IC95% 0,40-0,97) y del 46% (aOR 0,54; IC95% 0,25-1,17), respectivamente (81). Otros autores como Laughlin y cols. encuentran asociación positiva, aunque sin significación estadística, entre las infecciones de clamidia en mujeres caucásicas, infecciones por tricomonas, sífilis y vaginosis en mujeres caucásicas y afro-americanas y el riesgo de padecer miomas. Por el contrario, existe una correlación inversa entre el riesgo de padecer miomas y los resultados anómalos de la prueba de Papanicolau. Cuando estos autores llevaron a cabo estudios para detectar la presencia de clamidia en 20 miomas extirpados quirúrgicamente, los resultados fueron negativos (82). De aquí podría deducirse que un potencial agente infeccioso, que posteriormente sale del mioma, es capaz de desencadenar una respuesta inflamatoria sin que sea necesaria su presencia para seguirla manteniendo en el tiempo (71).

RECUERDO ANATÓMICO Y FUNCIONAL DEL MIOMETRIO

El miometrio humano es la pared muscular del útero formado por una red de fibras de CML rodeada de una MEC de colágeno y proteoglicanos. Este tejido sufre ciclos de crecimiento y decrecimiento guiados fundamentalmente por el influjo de las hormonas esteroideas tanto a lo largo del ciclo ovárico como, especialmente, durante la gestación (83).

El ya mencionado trabajo de Shynalova y cols. describe en 2009 un modelo que explica los cambios sufridos por el miometrio durante la gestación, el parto y el posparto (19). Los cambios sufridos por estas CML, según los autores, se pueden dividir en las siguientes fases:

- **GESTACIÓN:**
 1. **FASE PROLIFERATIVA PRECOZ:** ocurre en las primeras fases del embarazo. Las CML incrementan su número de manera muy rápida a la par que se disminuyen las vías que conducen a la apoptosis celular.
 2. **FASE DE SÍNTESIS E HIPERTROFIA:** en un determinado momento las CML dejan de proliferar y comienzan a aumentar de tamaño y a incrementar la síntesis y depósito de la MEC. Existe algún dato que sugiere que este cambio de fenotipo viene propiciado por la hipoxia tisular resultante del aumento de tensión mecánica sobre el miometrio lo que, su vez, puede ser debido a un cambio en la forma del embrión que pasa de ser esferoidal a elipsoidal. La progesterona parece estar involucrada también en la hipertrofia celular.
 3. **FASE CONTRÁCTIL:** se estabiliza la hipertrofia celular y ocurre un cambio en la composición proteica de la MEC, produciéndose un aumento de las proteínas que conforman la membrana basal, que es la porción de la MEC que rodea cada una de las CML de manera individual y a la que se anclan. Además se producen cambios en las isoformas de las proteínas contráctiles de las CML como la sobreexpresión de la γ -actina, de mayor capacidad contráctil que la α -actina.
- **PARTO:**

En relación con el aumento de la tensión sobre las paredes del útero debido al aumento de tamaño del feto, se produce la expresión de ciertas proteínas (canal de sodio, receptores de oxitocina, receptores de prostaglandinas y componentes proteicos de las uniones gap) que dotan a la CML de una hiperexcitabilidad eléctrica y permite sincronizar las oleadas contráctiles a lo largo de todo el útero. Además se produce un aumento de la estabilidad de la unión del citoesqueleto de las CML con su MEC. También se han objetivado en el miometrio de esta fase infiltrados inflamatorios. Dicha reacción inflamatoria podría tener relación con la hipoxia tisular inducida por el aumento de la tensión que sufre el miometrio a término.

- POSPARTO:

Durante este periodo el útero sufre una involución que lo retorna a su estado basal. Esta fase comparte hitos fisiopatológicos similares a los de la cicatrización. Son fundamentales en esta fase el incremento de la síntesis de metaloproteasas de la matriz, la degradación de la MEC y la inducción de fenómenos apoptóticos de manera masiva en las CML. Estas CML destruidas tras la gestación son repuestas a partir de CMET que contribuyen a que el útero retorne a su estado no gestacional de manera rápida.

PAPEL DE LAS CÉLULAS MADRE EN LA FORMACIÓN DE MIOMAS

Se denominan CMET a las células indiferenciadas que se encuentran en un determinado tejido, en un microambiente específico que se denomina *nicho*, y que son capaces de generar los tipos celulares maduros contenidos en ese tejido. Son las encargadas de regenerar, reparar o mantener el tejido en el que se encuentran, manteniendo un ciclo dinámico que se denomina homeostasis tisular (84).

El hecho de que el miometrio sufra grandes variaciones durante la gestación en su volumen, que crece entre 500 y 1000 veces, y en su peso, que aumenta unas 24 veces, pone de manifiesto su capacidad de regeneración (85).

Se han identificado CMET en una gran variedad de tejidos humanos mediante la identificación de sus marcadores de superficie, únicos para cada estirpe de CMET. En 2007, el grupo de Ono caracteriza por primera vez una población de células madre en el miometrio humano mediante la técnica *side population* que identifica las células

capaces de eliminar el colorante de Hoechst. Estas células en condiciones hipóxicas *in vitro* (2% de O₂) son capaces de diferenciarse en CML y otras líneas celulares de origen mesenquimal (86).

Varios autores han sugerido que las CMET pudieran tener un papel fundamental en la fisiología y patología del miometrio. La observación de que los miomas son tumoraciones de origen monoclonal parece avalar esta hipótesis (87,88). El hecho de que la hipoxia estimule la diferenciación celular parece también relacionarse con su papel en la fisiología de la gestación en la que la tensión que ejerce el producto de la concepción genera hipoxia (19) y en la formación de miomas que ya se han revelado como tumoraciones con muy baja concentración de O₂ (89). En 2012, dos grupos de trabajo describen de manera independiente la presencia de CMET en leiomiomas humanos (90,91). Ono y el grupo de la Feinberg School of Medicine at Northwestern University, Chicago, encuentra que las CMET de los fibromas suponen el 1% de todas las células del leiomioma. Estas células contienen mutaciones del MED12 (propias de las células del mioma) y bajas concentraciones de ARN de RE α , RP y marcadores celulares propios de las CML, es decir, son células miomatosas con escasa diferenciación (90). El grupo de la Fundación Instituto Valenciano de Infertilidad en colaboración con el Instituto Universitario Valenciano de Infertilidad de la Universidad de Valencia, INCLIVA; y el Servicio de Ginecología del Hospital Universitario La Fe aíslan también en 2012 las CMET a partir de leiomiomas procedentes de pacientes caucásicas que fueron sometidas a miomectomía laparoscópica. Son células con cariotipo normal cuyo fenotipo indiferenciado fue confirmado por la presencia de OCT-4, NANOG, DNMT3B, GDF3. Su pertenencia a la estirpe mesenquimal se verificó porque *in vitro* se diferenciaron en adipocitos y osteocitos. Cuando se inocularon en ratas, reprodujeron la lesión miomatosa de la que se aislaron (91). Las mutaciones del MED12 en las CMET del leiomioma podrían activar la ruta WNT- β -catenina lo que aumentaría la proliferación celular dando lugar al leiomioma (92). Comparadas con las CMET del miometrio, las CMET del leiomioma expresan bajos niveles de receptores de estrógenos y progesterona. Por otro lado, para que un leiomioma crezca es necesaria la presencia de células miometriales maduras, que expresan mayor número de RE y

RP y sus ligandos, lo que sugiere que la acción de las hormonas esteroideas sobre las CMET del mioma está mediada de manera paracrina por las CML del miometrio (93).

GENÉTICA DEL MIOMA

Existen varios hechos objetivados que parecen indicar que existe una fuerte correlación entre la genética y el desarrollo de los fibromas:

1. Los estudios epidemiológicos indican una agregación según raza, puesto que existe una mayor predisposición a estos tumores, mayor severidad de los síntomas y menor edad al diagnóstico en la raza negra (1,94,95).
2. Los miomas forman parte de la expresión clínica de ciertos síndromes genéticos como la leiomiomatosis hereditaria y cáncer de células renales. Dicho síndrome, con herencia autosómica dominante, está causado por una mutaciones del gen fumarato hidratasa, que codifica el enzima fumarasa del Ciclo de Krebs (96). Los miomas de estas pacientes presentan característicamente una pérdida bialélica de la fumarato hidratasa que sólo se encuentra en el 1.3% de los miomas de generación espontánea (97).

SECUENCIACIÓN DEL EXOMA

La secuenciación del exoma es una técnica que secuencia todos los genes que codifican proteínas de un genoma, porción del mismo que se conoce como exoma. En el año 2011, aplicando esta técnica a 18 miomas, un grupo finlandés identifica mutaciones recurrentes de MED12 (98). MED12 es un gen que consta de 45 exones localizado en el cromosomoma Xq13. Markowski y cols. en 2014, analizando el ADN de 256 miomas encontraron que un 70% de ellos presentaban este tipo de mutación (99). Parece que esta mutación es la más prevalente con frecuencias que oscilan entre el 48% y el 92% según el estudio. Además de en los leiomiomas, las mutaciones del MED12 se han encontrado en el 30% de los leiomiosarcomas, lo que sugiere que existe una proporción de leiomiosarcomas que surge de un mioma con una mutación previa del MED12 (100).

Los estudios de citogenética clásica han revelado que el 40% de los miomas presentan alguna alteración genética. Fundamentalmente se ha determinado que existen dos genes diana principales: HMGA1 y HMGA2 (*High mobility group AT-*

hook 1 y 2) que se sobreexpresan en los miomas que sufren reordenación cromosómica 12q15 y 6q21 (98). Los genes HMGA codifican proteínas de unión a la cromatina no histónicas con diversas funciones protumorales como la inactivación de la apoptosis relacionada con la p53, daño a los mecanismos reparadores del ADN y modulación de la transición epitelial-mesenquimal (101).

En 2011, mediante secuenciación de exoma, se identifican mutaciones del gen MED12 en miomas de mujeres caucásicas. El MED12 (*Mediator of RNA polymerase II transcription, subunit 12 homolog*) es un gen compuesto por 45 exones que se localiza en el cromosoma Xq13 y regula la transcripción del ADN. Su mutación produce un aumento de la transcripción del ADN. El porcentaje de miomas que presentan mutaciones del MED12 varía desde el 48 al 92% dependiendo del estudio y se encuentra presente en porcentajes elevados de pacientes de distintas etnias.

Algunos autores han reportado que estas dos mutaciones son las que se presentan en la gran mayoría de los miomas. Las mutaciones del HMGA2 se encuentran en los miomas múltiples y las del MED12 en los miomas múltiples. Ambas son mutuamente excluyentes, por lo que algunos autores comienzan a plantearse si los miomas únicos y múltiples son enfermedades distintas sustentadas en una genética diversa (99).

1.2.3 FACTORES PROMOTORES

ESTRÓGENOS Y PROGESTERONA

Los estrógenos han sido tradicionalmente propuestos como promotores principales del crecimiento del leiomioma. Esta suposición se ha sustentado en parte en la observación clínica:

- Los fibromas sólo se diagnostican en mujeres tras la menarquia.
- Pueden aumentar de tamaño durante el embarazo.
- Suelen regresar tras la menopausia.
- Son más frecuentes en las nulíparas, por un aumento de la exposición a ciclos anovulatorios de estrógenos no compensados.
- Se asocian a la obesidad, donde existe un nivel de estrona mayor.

Por ello, son muchos los autores los que han propuesto el hiperestrogenismo sin oposición como un hito fundamental en la génesis de estos tumores (17,18,53). Es fácil deducir entonces que el hipoestronismo intenso inducido por los aGnRH produce disminución de su tamaño.

Por otra parte, ya desde hace tiempo se afirma que la progesterona también es fundamental en la génesis y mantenimiento del crecimiento del fibroma uterino. Existen, al igual que para los estrógenos, observaciones clínicas que apoyan este supuesto (13) :

- Los niveles de progesterona también se elevan durante la gestación, pudiendo producir crecimiento del tumor.
- La progesterona también es una hormona que se eleva de manera cíclica durante los años reproductivos.
- Se ha conseguido la reducción del volumen de los miomas con la administración del antagonista de la progesterona mifepristona.

Los niveles de estrógeno y progesterona en plasma de las mujeres con útero miomatoso no difieren de aquéllos de las mujeres con úteros normales (102). Sin embargo algunos autores sí que observan un aumento de la excreción urinaria de metabolitos del estradiol en aproximadamente el 30% de las mujeres con miomas uterinos (103). Lo que sí se constata en numerosas ocasiones en la literatura es que los miomas uterinos presentan más densidad de RE y RP y concentración de estradiol que el miometrio circundante. Este estradiol elevado puede estar en relación con el descenso del enzima 17β hidroxisteroide deshidrogenasa, encargada de la conversión del estradiol en estrona. También se ha encontrado sobreexpresión del enzima aromatasa en el tejido del mioma respecto al miometrio circundante (104). Dado que la aromatasa convierte los andrógenos en compuestos estrogénicos, posiblemente este es uno de los mecanismos que promueven el crecimiento del mioma.

RECEPTORES DE ESTRÓGENOS Y PROGESTERONA

En cuanto a los RE y RP existe controversia en la literatura acerca de su emplazamiento citosólico o nuclear. Tal discordancia puede deberse a los distintos métodos de preparación celular para proceder al estudio de estas proteínas, el estudio

sobre tejidos humanos o animales y la fase del ciclo menstrual en el que se toman las muestras de miometrio e incluso parece haber ciertas diferencias entre los miomas de una misma paciente (105). En general, una amplia mayoría de autores admite que la concentración de RE y RP es mayor en el seno del mioma que en el miometrio circundante (105,106). Esta mayor concentración ocurre además en todas las fases del ciclo menstrual (107). Se han objetivado variaciones en la concentración de receptores esteroideos entre los distintos miomas de una misma paciente, probablemente según el grado de hialinización de los mismos (107), y entre los miomas de distintas localizaciones, siendo mayor el número de receptores en miomas submucosos que en subserosos según el grupo de estudio de Marugo (106). Parece que la concentración de receptores es independiente del tamaño del mioma según el mismo trabajo de Sadan y cols. (107). En 1996, Kuiper logra identificar un nuevo tipo de RE, el RE β . Estos receptores también parecen encontrarse en más abundancia en el leiomioma que en el tejido miometrial adyacente. Este subtipo de RE sí varía su concentración según el momento del ciclo, siendo más baja en la fase lútea media y más alta en la fase menstrual (108).

También existen dos subtipos de RP: el RP-A y el RP-B. Los dos se expresan tanto en el seno del mioma como en el miometrio, siendo la concentración de RP-A superior a la del RP-B en ambas localizaciones (109). Además la concentración del RP-A es superior en los miomas que en el miometrio sano (110)

INTERACCIÓN ENTRE ESTRÓGENOS, PROGESTERONA Y SUS RECEPTORES

La manera en que interaccionan los compuestos estrogénicos y los progestagénicos y sus receptores despierta interés entre los distintos grupos de trabajo ya que parece angular en el entendimiento del proceso de crecimiento de los miomas. Parece probado que los estrógenos son capaces de aumentar a concentración tanto de RE como de RP en el miometrio, mientras que la progesterona es capaz de disminuir el nivel de RE en este tejido (111,112). Este hecho también se sustenta en la aparición secuencial de estas hormonas en el ciclo menstrual normal y el aumento de RE y RP en el miometrio a lo largo de la fase folicular para luego caer durante la fase lútea (105,107,111,112). El hecho de que el número de RP del miometrio caiga en la fase lútea puede deberse, no sólo a la caída de estrógenos de la segunda parte del ciclo

sino a que la progesterona podría regular a la baja sus propios receptores (105,112). La mayoría de los autores han encontrado estos cambios cíclicos en la concentración de RE y RP. Sin embargo, algunos autores han encontrado niveles elevados de RE elevados en los miomas a lo largo de todo el ciclo, sin variación, como si el mioma hubiera escapado de la regulación hormonal (113,114). El hecho de que la respuesta de los miomas cambia con los cambios hormonales del ciclo menstrual también se apoya en que la actividad mitótica de estos tumores varía a lo largo del ciclo y es significativamente mayor durante la fase secretora del ciclo, lo que también avala que la progesterona tiene actividad mitógena sobre los miomas (114). En resumen, lo que parece ocurrir a lo largo del ciclo menstrual es que en la fase proliferativa el aumento paulatino de los estrógenos propicia un aumento sostenido de los RE y RP. La disminución del nivel estrogénico de la segunda fase hace descender el número de RE y RP. Además la propia progesterona *in crescendo* en esta segunda fase regula a la baja su propio receptor. La actividad mitótica va incrementándose hasta hacerse máxima en la fase lútea por efecto de la progesterona.

1.2.4 FACTORES EFECTORES

El efecto que los estrógenos y la progesterona tienen sobre el crecimiento de los leiomiomas y sobre el miometrio se debe al aumento de las mitosis mediado por factores de crecimiento producidos en el microambiente local por CML y fibroblastos. Los factores de crecimiento son polipéptidos que se segregan por las células y actúan de forma autocrina o paracrina. Los factores de crecimiento inician sus mecanismos de acción en la célula mediante la unión a receptores de membrana que activan una vía de transducción de la señal al interior celular. Esta respuesta es variable en función del tipo celular, estado de diferenciación celular y aparición de otras señales que actúen simultáneamente.

Existe evidencia de que los estrógenos y la progesterona actúan a través de los factores de crecimiento, es decir, los factores de crecimiento son los efectores de las hormonas ováricas, aunque no puede descartarse que los factores de crecimiento sean, *per se*, un actor primario en la tumorigénesis de los fibromas.

Los principales factores de crecimiento aislados en el miometrio y los leiomiomas son:

- *TGF β3*: es promotor de la mitosis celular y de la síntesis de muchos componentes de la MEC (fibronectina), por lo que se deduce que juega un papel fundamental en la fibrosis, y, por tanto, en la formación de los fibromas. Se han encontrado receptores de TGF en el miometrio humano. Los niveles de ARNm de TGF en los miomas son unas 3,5 veces superiores que las del miometrio circundante. Los niveles locales de TGF aumentan de manera radical en la fase lútea, lo que parece indicar que su presencia está regulada por la acción de la progesterona (115).
- *bFGF*: es capaz de inducir la proliferación de las CML y la angiogénesis. La inmunohistoquímica ha revelado que su presencia es mucho más intensa en el mioma que en el miometrio circundante, al igual que ocurría con el TGF. Parece que se almacena en grandes cantidades de la MEC del mioma (116).
- *EGF*: tiene efecto mitogénico sobre las células miometriales y sobre las CML del mioma en cultivo y parece estar regulado al alza por la progesterona. Su concentración aumenta en el mioma, pero no en el miometrio sano, durante la fase lútea. Los aGnRH causan una disminución muy acusada de los receptores de EGF en el mioma pero no en el miometrio, por lo que esta reducción de receptores puede ser uno de los mecanismos por los cuales los aGnH ocasionan una reducción de volumen de los miomas (117).
- *PDGF*: tiene capacidad mitógena sobre las CML vasculares. También se almacena en la MEC de los leiomiomas, aunque los niveles en el miometrio son similares a los hallados en los miomas. Por el contrario, el número de receptores de PDGF es muy superior en estos tumores respecto del miometrio sano. Parece que el PDGF no es capaz de aumentar las mitosis en el seno del mioma de manera aislada, sino cuando actúa en sinergia con EGF e IGF (118).
- *VEGF*: se almacena en la MEC. Tiene capacidad de inducir la proliferación de las CML vasculares y es inductor de la neoangiogénesis. La concentración de este factor en el leiomioma no se encuentra elevada respecto al miometrio circundante (119)

- *IGF-I*: es inductor de la mitosis de las CML del mioma. Se ha objetivado sobreexpresión de este factor y su receptor en el mioma (120).

1.3 CLÍNICA

La gran mayoría de mujeres con diagnóstico de leiomiomas permanecen asintomáticas. Sin embargo entre un 20 y un 50% de ellas van a padecer uno o más síntomas: HUA o SMA, dolor pélvico, síntomas compresivos, alteraciones de la esfera reproductiva, alteraciones sexuales, alteraciones del embarazo y síntomas urológicos. Estos síntomas suponen un gran impacto en la calidad de vida de las pacientes, a pesar de lo cual no existen muchos trabajos que analicen este hecho y únicamente se dispone de un test específico para valorar la merma en la calidad de vida que suponen los miomas, el UFS-QOL (Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life).

La sintomatología depende en gran medida del número de miomas, su tamaño, localización de los mismos y del tamaño uterino, que en clínica se describe normalmente en semanas menstruales como si se tratara de un útero grávido. La FIGO ha desarrollado recientemente una clasificación que permite describir la posición de los miomas con mayor precisión que la tradicional división de los miomas en submucosos (a su vez divididos en tipo 0, I y II según la clasificación de Wamsteker, publicada en 1993 (121)), intramurales y subserosos (122).

SINTOMATOLOGÍA DE LOS MIOMAS UTERINOS

1. Asintomáticos.
2. HUA:
 - Metrorragia.
 - Anemia.
3. Síntomas compresivos:
 - Incremento de la frecuencia de micción.
 - Incontinencia urinaria.
 - Dificultad de inicio de la micción.
 - Hidronefrosis.
 - Estreñimiento.
 - Tenesmo.
4. Masa pélvica.
5. Dolor pélvico.
6. Infertilidad.
7. Complicaciones obstétricas.
8. Complicaciones durante la gestación:
 - Crecimiento del mioma.
 - Degeneración roja y dolor.
 - Aborto espontáneo.
9. Degeneración maligna
10. Asociaciones poco frecuentes:
 - Ascitis.
 - Policitemia.
 - Síndromes heredofamiliares.
11. Enfermedades benignas metastatizantes.

Tabla 1. Sintomatología de los miomas uterinos. Adaptado de Sabry, Al-Hendy y cols. (123)

1.3.1 CLASIFICACIÓN DE LOS MIOMAS

Clásicamente ha existido disparidad en la categorización de los miomas. Con el ánimo de asentar una clasificación universal, la FIGO en 2011 publicó un nuevo sistema de clasificación de los leiomiomas que pretende terminar con la confusión que generan varios sistemas de clasificación (122).

Para construir dicho sistema de clasificación Munro y cols. tuvieron en cuenta los siguientes aspectos:

- Relación del mioma con el endometrio y la serosa.
- Localización del mioma sobre los ejes longitudinal, transversal y anteroposterior del útero: mioma del segmento superior, del segmento inferior o cérvix y miomas anterior, posterior o lateral.
- Tamaño del tumor.
- Número de miomas.
- Clasificaciones preexistentes: la nueva clasificación FIGO asumió la clasificación de Wamsteker para los miomas submucosos, ampliamente extendida en la práctica clínica y adoptada por la ESHRE (121).

La FIGO propone 3 niveles de clasificación:

- *Nivel primario* o básico en el que se indicaría mediante el uso de la ecografía si existen 1 o más miomas, independientemente de su localización, número y tamaño.
- *Nivel secundario* en el que se consigna la posición del mioma respecto de la cavidad endometrial, dividiéndose los miomas en submucosos (SM) u otros (O). Esta distinción es importante en clínica puesto que los miomas submucosos son los que más frecuentemente presentan HUA.
- *Nivel terciario*: basado en la clasificación de Wamsteker de los miomas submucosos, pero que también incluye la categorización de los miomas intramurales y subserosos a los que asigna números correlativos respecto a aquéllos utilizados por Wamsteker para los miomas submucosos. Este nivel contempla también la existencia de miomas parásitos (los que reciben su vascularización desde un origen diferente al útero) o el hecho de que un mioma pueda distorsionar la cavidad endometrial y el contorno uterino al mismo tiempo. Estos últimos se designan con dos números separados por un guión, describiendo el primer número la relación de la tumoración con la cavidad endometrial y el segundo número la localización con la serosa (figura 1).

Esa clasificación tiene en cuenta, aunque no la incluye, el tamaño uterino medido en semanas gestacionales o su diámetro cráneo-caudal, la posición de los miomas (por ejemplo, fondo uterino o segmento inferior) y el número de miomas. La FIGO aconseja a los clínicos o investigadores que incluyan cuantos datos de esta índole consideren oportunos en sus registros o bases de datos.

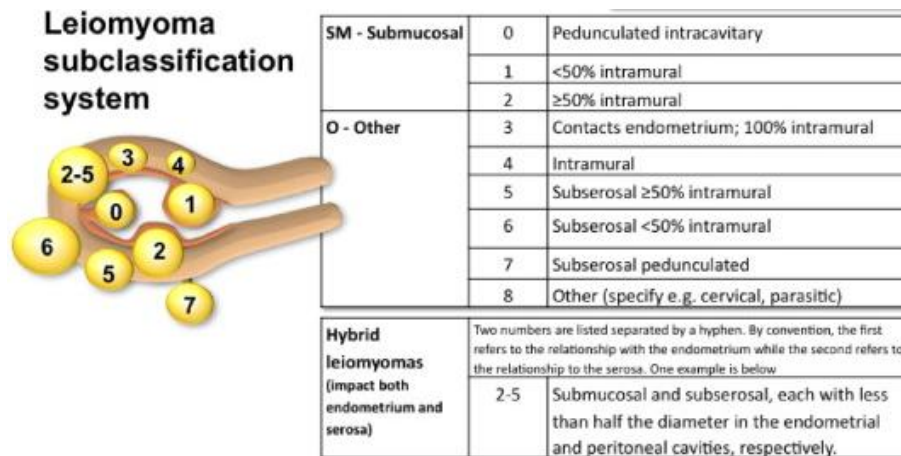


Figura 3. Sistema de clasificación de los leiomiomas de la FIGO. Munro MG, Critchley HOD, y cols. (122).

1.3.2 SANGRADO UTERINO

El SMA debido a la presencia de miomas es la indicación principal de histerectomía en Estados Unidos. Un 30% de las mujeres con miomas presentan anomalías de sangrado, siendo el SMA el síntoma más frecuente (124). La localización del mioma condiciona la incidencia y la gravedad del SMA. Desde hace tiempo se ha considerado que los miomas submucosos son los que con mayor frecuencia causan este síntoma (2). Otros autores encuentran que no sólo los miomas submucosos, sino también los que no afectan la cavidad pueden ser causa de SMA significativo (125,126).

No está clara la patogenia del SMA causada por miomas. Existen varias teorías al respecto:

- *Incremento de la superficie sangrante:* la teoría clásica achaca el aumento del flujo menstrual al incremento de superficie endometrial y de tamaño de la cavidad uterina (127).
- *Cambios en la circulación venosa:* teorías más recientes postulan que los cambios en la circulación venosa de endometrio y miometrio, con cierto grado de ectasia de las vénulas de estos tejidos, condicionan que las plaquetas y factores de la cascada de la coagulación no puedan ejercer su función

hemostática en vasos de más amplio calibre. Esta ectasia puede ser debida a la compresión que ejerce sobre las vénulas del miometrio en su trayecto intramural hasta drenar en las venas mayores del útero (128,129).

298 E.A.Stewart and R.A.Nowak

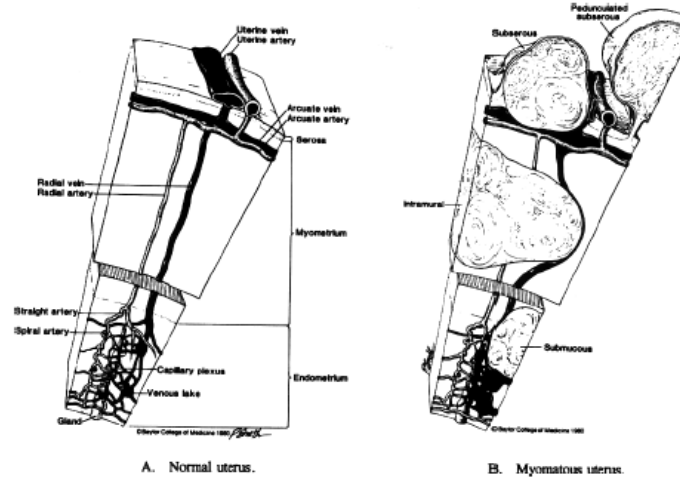


Figure 2. A diagrammatic representation of a normal uterus and its vascular structure (A) and the venule ectasia found in the endometrium and myometrium of the myomatous uterus (B) as proposed by Farrer-Brown. This venule ectasia was ascribed to physical obstruction of the vessels by leiomyomas. From Buttram and Reiter (1981). Reproduced with permission of the publisher, the American Society for Reproductive Medicine (American Fertility Society).

Sin embargo, estudios más recientes sugieren que en esta ectasia puedan estar también involucrados factores de crecimiento vasoactivos segregados de manera anómala por los propios fibromas. Se han encontrado varios factores disregulados en el seno de estos tumores: bFGF, EGF, HB-EGF, VEGF, PDGF, IGF-1, TGF- β , PTHrP y prolactina. Las funciones de los mismos están recogidas en la siguiente tabla.

Factor	Receptor	Expresión en mioma respecto al miometrio	Cambios endometriales	Efecto angiogénico
b-FGF	FGFR-1, FGFR-2	Aumentado en la MEC de los miomas.	Aumento de la expresión de FGFR-1 en fase lútea.	Proliferación de células endoteliales y quimiotaxis.
VEGF	VEGFR-1, VEGFR-2	Aumentado en miomas.	Desconocido.	Crecimiento, proliferación y maduración de las células endoteliales.
PDGF	PDGFR- α , PDGFR- β	Aumentada la isoforma PDGF-CC. Ratio PDGF/TNF- β aumentado.	Desconocido.	Induce la expresión del VEGF.
PTHrP	PTH1R	Aumentada la expresión en miomas.	Desconocido.	Relajación del músculo liso vascular.

Tabla 2. Factores de crecimiento vasoactivos con expresión incrementada en los miomas. Doherty y cols. (130)

Estos factores vasoactivos migran al endometrio y causan proliferación y crecimiento de los vasos, hecho que tiene un rol fundamental en la patogénesis del SMA. El b-FGF es un factor de especial relevancia puesto que está sobreexpresado en los miomas, lo que conlleva proliferación de las CML y neoangiogénesis, y además estimula vías de señalización aberrantes en el endometrio. El RFGF también está anormalmente regulado en el endometrio de las mujeres con fibromas. Este receptor normalmente está suprimido en la fase lútea. Esto no ocurre en las mujeres con SMA y miomas. Todos estos datos apuntan a que la acción paracrina de los factores de crecimiento segregados por el mioma y difundidos al endometrio es una pieza fundamental de la patogénesis del SMA producido por estos tumores.

Además en los factores de crecimiento, las hormonas también parecen estar involucradas en el sangrado uterino. La progesterona producida por el cuerpo lúteo en la segunda fase del ciclo es capaz de provocar la decidualización de las células del estroma endometrial, proliferación de las células endoteliales de los vasos, crecimiento de las arterias espirales e inducción de la expresión del TF y del PAI-1. Tanto el TF y PAI-1 son fundamentales para la hemostasia del endometrio, puesto que intervienen en la formación de coágulos e impiden la disolución del trombo, respectivamente.

Durante la segunda fase del ciclo, si no se ha producido fecundación, el descenso de la progesterona:

- Crea un ambiente prohemorrágico debido a la caída de los niveles de TF y PAI-1 que acaba por finalizar con la menstruación.
- Produce un incremento de la actividad de las metaloproteasas de la MEC que favorece el desprendimiento del tejido.
- Hace subir los niveles de IL-8 y la MCP-1, lo que favorece la quimiotaxis de neutrófilos y macrófagos.

Por otro lado el incremento del estradiol al inicio de la primera fase del siguiente ciclo inhibe las metaloproteasas de la MEC y estimula la reparación vascular y la angiogénesis. El VEGF, en un mecanismo no mediado por la acción hormonal,

también en la fase proliferativa precoz contribuye a la reparación de los vasos. Estos mecanismos sin los causantes del cese del sangrado menstrual.

El TGF- β 3 de manera habitual incrementa la proliferación celular y la síntesis de MEC. La adición de TGF- β 3 inhibe la expresión de factores hemostáticos como el PAI-1. El endometrio de las mujeres con miomas tiene niveles menores de PAI-1 que el de mujeres sin miomas. Este descenso de PAI-1, que es antifibrinolítico, hace que se disuelvan las mallas de fibrina y contribuye al SMA asociado a fibromas.

1.3.3 DOLOR CRÓNICO

Son varios los trabajos que han relacionado los miomas con el dolor pélvico (131,132). Según el estudio de Zimmermann y cols., publicado en 2012 y basado en encuestas que las pacientes rellenaban a propia voluntad vía internet, las mujeres con miomas presentaban con mayor frecuencia respecto a aquéllas sin este diagnóstico: dolor pélvico crónico (14,5% versus 2,9%; $p < 0,001$), dolor periovulatorio, posmenstrual o dismenorrea (31,3%; 16,7%, 59,7% versus 17,1%; 6,4%; 52,0%; $p < 0,001$), dispareunia (23,5% versus 9,1%; $p < 0,001$). Cuando los autores realizaron un análisis de regresión logística controlando factores como la edad y el diagnóstico previo de adenomiosis o endometriosis encontraron mayor prevalencia de dolor en mujeres con miomas uterinos ($p < 0,001$). Los resultados se resumen en la siguiente tabla:

N	MUJERES CON	MUJERES SIN	Significación
	MIOMAS	MIOMAS	
	1.533	20.213	
% DE MUJERES CON EL SÍNTOMA DE DOLOR			
Dolor pélvico crónico	32,6%	15,0%	P < 0,001
Dispareunia	23,5%	9,1%	P < 0,001
Dolor periovulatorio	31,3%	17,1%	P < 0,001
Dolor posmenstrual	16,7%	6,4%	P < 0,001
Dismenorrea	59,7%	52,0%	P < 0,001
Dolor en la evacuación	10,8%	5,4%	P < 0,001

Tabla 3. Dolor en relación con diagnóstico de miomas. Adaptado de Zimmermann y cols. (133)

Cuando se interrogó a la paciente acerca de la intensidad del dolor utilizando una escala del 1 al 10, siendo 1 un dolor leve y 10 un dolor insoportable, se encontró

que las mujeres con fibromas uterinos referían puntuaciones mayores para cuantificar su dolor en todas las categorías de dolor recogidas en la tabla anterior, salvo para el dolor pélvico crónico en el que la puntuación no difirió significativamente entre las mujeres con y sin miomas. Se resumen los resultados de la intensidad de los síntomas de dolor en esta tabla (133):

	MUJERES CON MIOMAS	MUJERES SIN MIOMAS	Significación
PUNTUACIÓN INTENSIDAD DOLOR ESCALA 1-10 (MEDIA ± DE)			
Dolor pélvico crónico	6,7 ± 2,7	6,6 ± 2,4	P =0,356
Dispareunia	6,2 ± 2,6	5,8 ± 2,4	P =0,020
Dolor periovulatorio	5,8 ± 2,6	5,0 ± 2,5	P <0,001
Dolor posmenstrual	6,3 ± 2,5	5,6 ± 2,4	P <0,001
Dismenorrea	6,7 ± 2,5	6,2 ± 2,3	P <0,001
Dolor en la evacuación	6,5 ± 2,4	5,7 ± 2,5	P =0,002

Tabla 4. Puntuaciones en la intensidad del dolor en mujeres con y sin miomas. Adaptado de Zimmermann y cols. (133)

Lippman y otros llevan a cabo un estudio transversal de 981 pacientes que no consultaban por síntomas ginecológicos en las que estudian la prevalencia del dolor entre las mujeres con miomas uterinos. Encuentran que las mujeres con miomas refieren con mayor frecuencia dolor moderado-severo que las mujeres sin este diagnóstico. Así, en el análisis univariante, las mujeres con miomas tienen un 40% más de probabilidades de presentar, en general, dispareunia leve (OR =1,4; IC95% 0,7 – 2,8) y un 80% más probabilidades de presentar dispareunia moderada-severa (OR 1,8; IC95% 0,7 - 4,6) y, aunque este hallazgo no alcanzó significación estadística, la tendencia del incremento de la severidad de la dispareunia sí lo hizo (p =0,03). Del mismo modo, las mujeres con miomas tenían un riesgo 2 veces mayor de padecer dolor pélvico moderado-severo no cíclico (OR =2,2; IC95% 0,9 – 5,4) que no fue estadísticamente significativo; sin embargo, nuevamente, la tendencia fue estadísticamente significativa (p =0,02). No objetivaron relación entre la presencia de miomas y dismenorrea, ni siquiera en el ajuste por covariables. El aumento del volumen del mioma y el número de los mismos no se asociaron con incrementos en la

puntuación del dolor pélvico no cíclico, dispareunia o dismenorrea. En cuanto a la localización (posterior, anterior, lateral, fúndica o ístmica) y el tipo de mioma (submucoso, intramural o subseroso) las mujeres con miomas fúndicos y las mujeres con miomas intramurales tienen más probabilidad de referir dolor moderado-severo (134).

Los mecanismos que contribuyen a la génesis del dolor en mujeres con miomas no se han esclarecido completamente. Existen varias teorías:

- *Metabolismo del óxido nítrico (NO):* el NO activa el enzima ciclooxigenasa lo que conlleva la liberación de prostaglandina E2, según recoge el trabajo de Salvemini (135). Puede hipotetizarse que, la liberación de la prostaglandina E2 aumenta la contractilidad uterina lo que produce la dismenorrea. Paradójicamente el NO tiene un efecto relajante del músculo liso cuando actúa directamente sobre el miometrio, sin embargo parece que en las pacientes dismenorreicas el mecanismo que incrementa la contractilidad muscular prevalece sobre el anterior. Oh y cols. encuentran que las mujeres con miomas y dismenorrea o HUA tenían sobreexpresada la sintetasa del NO tanto en el miometrio como en el endometrio respecto a mujeres con miomas sin síntomas (endometrio $p = 0,0029$; miometrio $p = 0,0276$) (136).
- *Alteraciones de la inervación del miometrio:* en el útero sano se pueden diferenciar dos plexos nerviosos, el primero subseroso y el segundo, situado en la unión endometrio-miometrial. Haces neurovasculares se disponen por todo el espesor miometrial. Algunos autores han descrito los patrones anatómicos de inervación de los miomas. Según Quinn, los miomas de mujeres multíparas no contienen haces de nervios en su interior, mientras que los miomas de localización fúndica en mujeres nulíparas presentan haces nerviosos en todo su estroma, al igual que ocurre en el miometrio sano. En alguno miomas, se objetivó un aumento de la densidad de haces nerviosos en las pseudocápsulas bien por compresión del miometrio adyacente, bien por aumento de la proliferación de las células que conforman los mismos (137). Otros autores

ponen de manifiesto mediante técnicas de inmunohistoquímica que la innervación del endometrio y del miometrio en las mujeres con miomas difiere del patrón normal. La proteína PGP9.5 es un marcador pan-neuronal para fibras sensitivas y del sistema nervioso autónomo. Dado que las fibras nerviosas inmunorreactivas a PGP9.5 se encuentran en la pseudocápsula del 85% de los miomas y en el 92% de las muestras de miometrio que circundan a los fibromas, podrían estar involucradas en la fisiopatología de los mismos, en la contractilidad uterina y en la capacidad de regeneración del miometrio (138). Zhang y cols. demuestran que las fibras nerviosas PGP9.5 inmunorreactivas se encuentran presentes en la capa funcional del endometrio de las mujeres con sintomatología dolorosa, pero no en las mujeres sin dolor, independientemente de que estas tengan un diagnóstico de adenomiosis, endometriosis o miomas uterinos. Este hallazgo hace probable que estas fibras estén implicadas en los mecanismos del dolor de estas patologías (139). La proteína NF es una de las proteínas que forman parte de los filamentos intermedios del citoesqueleto del axón de las fibras mielinizadas y es útil para detectar dichas fibras en las preparaciones histológicas cuando se utilizan anticuerpos monoclonales para ella. Choi, en 2015, mediante técnicas de inmunohistoquímica estudia la presencia de esta proteína en el endometrio y miometrio de las mujeres con miomas. Encuentra que las mujeres con miomas presentan tinciones positivas para NF en los tejidos pero no lo hacen las mujeres sanas, aunque las diferencias no son estadísticamente significativas, probablemente porque cada subgrupo tiene una n pequeña, lo que se refleja en la siguiente tabla:

	N	CAPA FUNCIONAL ENDOMETRIO	CAPA BASAL ENDOMETRIO	MIOMETRIO	LESIÓN
PORCENTAJE DE CÉLULAS POSITIVAS PARA NF					
CONTROLES	13	0%	0%	0%	-
PACIENTES	CON 31	25,8%	19,4%	6,5%	29,0%
MIOMAS					
SIGNIFICACIÓN (P)		0,082	0,163	0,523	-

Tabla 5. Porcentaje de células NF positivas en pacientes con miomas y en controles sanos. Adaptado de Choi y cols. (140).

Cuando los miomas presentan tinciones positivas para NF, hay un aumento significativo en el porcentaje de células positivas para NF del endometrio eutópico de esa misma paciente. Si en la capa basal del endometrio se detectan células positivas para NF, la prevalencia de estas células en el mioma es significativamente mayor (140).

1.3.4 DOLOR AGUDO

El dolor agudo producido por un mioma suele estar en relación con una complicación de los mismos. Pueden ser causa de dolor agudo (141,142):

- *Torsión del pedículo:* descrito en miomas subserosos pediculados. Es una complicación no frecuente y es difícil de detectar en clínica, dado que la ecografía no arroja siempre resultados concluyentes. Mejora la sensibilidad diagnóstica la RNM. Una vez realizado el diagnóstico el cuadro algésico se resuelve mediante la extirpación del tumor.
- *Parto de un mioma:* ocurre en los miomas submucosos que protruyen a través del cérvix.
- *Incarceración del útero en la pelvis.*
- *Degeneración roja en el embarazo:* infarto hemorrágico en el seno de un mioma.
- *Isquemia:* debido al crecimiento rápido del tumor que sobrepasa la capacidad de neovascularización.

1.3.5 SÍNTOMAS COMPRESIVOS

Los síntomas compresivos y el efecto masa que genera un mioma en el interior de la pelvis se debe al aumento de volumen que supone la presencia de los mismos en el útero. Estos síntomas no son descritos por las pacientes como “dolor” sino más bien

como de “peso”, “presión” o “compresión”. Es el segundo síntoma en frecuencia en las mujeres diagnosticadas de fibromas tras el sangrado uterino (143). El incremento en el tamaño uterino puede ser detectado mediante palpación bimanual. Por consenso en la literatura el tamaño uterino se describe en semanas menstruales, al igual que se hace con el útero gestante, aunque a diferencia de éste el contorno que presenta es irregular (2). Un explorador entrenado suele poder palpar úteros de 12 semanas o más en la exploración física. En un estudio de 2.623 mujeres asintomáticas a las que personal entrenado realizaba una exploración bimanual como parte de un programa de cribado de cáncer de ovario mediante exploración física, se detectó un útero aumentado de tamaño al 12,9% de las pacientes (144).

Debido a que el crecimiento de los miomas suele ser lento y sostenido en el tiempo la instauración de los síntomas compresivos suele ser tórpida, lo que hace que las mujeres con miomas describan los síntomas con vaguedad o incluso no los describan si no son interrogadas explícitamente sobre ello. Al inicio de la sintomatología compresiva la paciente suele describir un aumento del perímetro abdominal o de peso, por lo común indoloros. A medida que el tumor aumenta su volumen, el efecto masa se extiende a otros órganos intraabdominales (142).

Cuando la presión se ejerce sobre la vejiga su capacidad y su urodinámica pueden verse modificadas: se reducen la capacidad vesical total por compresión directa sobre la vejiga, dificultad para iniciar la micción y merma de la capacidad de vaciado, estos dos últimos síntomas producidos probablemente por alteraciones de la unión vésicouretral. De manera habitual las pacientes presentan clínica de urgencia miccional con incremento en la frecuencia de micción. La asociación de miomas con incontinencia es rara y si se produce, debería valorarse si existe hiperactividad del detrusor o incontinencia urinaria de estrés, puesto que estas patologías pueden coexistir (145). Langer y cols. llevan a cabo un estudio en el que incluyen a 14 mujeres con miomas uterinos de gran tamaño con clínica miccional a las que tratan con inyecciones mensuales de análogos de GnRH. Con este tratamiento se produjo una reducción media del volumen uterino del 55%. La clínica miccional mejoró en la mayoría de las pacientes: el aumento de la frecuencia miccional durante el día mejoró

en 11/12 pacientes ($P < 0,005$), la urgencia miccional mejoró en 11/13 pacientes ($P < 0,005$) y la nicturia en 8/10 ($P < 0,02$). Sin embargo, no se objetivó mejoría en la incontinencia de urgencia o de estrés, lo que sugiere que estos dos últimos síntomas no están relacionados con la presión que ejerce sobre la vejiga el útero miomatoso (146). Un ensayo clínico, multicéntrico, llevado a cabo sobre pacientes de 8 hospitales de Ontario (Canadá) valora cómo incide la reducción de volumen tras la EAU sobre los síntomas urinarios, entre otros, en 306 mujeres que presentaban miomas y clínica miccional a su entrada al estudio. Los autores describen una reducción media del volumen uterino del 35%, lo que se traduce en una mejoría significativa de la clínica urinaria en el 86% de las mujeres (147). Los datos quedan resumidos en la siguiente tabla:

URGENCIA/ FRECUENCIA MICCIONAL	N	% DE MUJERES
Total mujeres con clínica miccional	306	
Mejoría	263	86,0%
• Desaparición de los síntomas	54	17,6%
• Mejora mucho	109	35,6%
• Mejora moderadamente	46	15,0%
• Mejora levemente	54	17,6%
Sin cambios en la sintomatología	41	13,4%
Empeora	2	0,7%

Tabla 6. Efecto de la EAU sobre los síntomas urinarios en mujeres con útero miomatoso. Adaptado de Pron y cols.(147)

Los miomas pueden ejercer presión sobre otros puntos de la vía urinaria distintos de la vejiga, tal es el caso de los uréteres. En la literatura hay descritos varios casos clínicos de uropatía obstructiva causada por miomas uterinos (148–151). Este cuadro se asocia a miomas localizados en el ligamento ancho o en la cara lateral o posterior del cuerpo uterino. La resolución del cuadro clínico requiere la exéresis quirúrgica. Se debe tener en cuenta la posibilidad del compromiso ureteral en miomas grandes en las localizaciones mencionadas.

La presión ejercida por el útero miomatoso sobre el recto, bien por un mioma situado en la cara posterior o por la incarceration del útero en el fondo de saco de Douglas, puede traducirse en tenesmo rectal o estreñimiento (143). Dado que la causa mecánica de obstrucción fecal es infrecuente, sólo se encuentra en la literatura un caso descrito de obstrucción fecal debida a útero miomatoso, en una paciente de 46 años con un mioma de 10 cm en la cara posterior del útero que se resuelve tras la histerectomía (152).

1.3.6 ESTERILIDAD

Conocer en qué medida los miomas están involucrados en la causalidad de la esterilidad es difícil, probablemente porque factores que son considerados de riesgo para ambas patologías (obesidad, edad etc.) actúan como factor de confusión: a mayor edad mayor probabilidad de padecer miomas y a mayor edad más frecuente es el diagnóstico de esterilidad (153). Según Donnez y Jadoul, entre el 5 y el 10% de las mujeres con infertilidad presentan uno o más miomas. Sin embargo, cuando se excluye cualquier otra causa de esterilidad, sólo entre un 1 y un 2% de estas mujeres presenta miomas (154).

Existen varias hipótesis que intentan explicar los mecanismos por los cuales los miomas son causa de esterilidad:

- *Alteración del flujo sanguíneo:* parece que la vascularización del útero miomatoso se encuentra alterada, siendo distinta a la del útero no portador de miomas. El grupo de Kurjak encuentra un decremento del IR, IP y un aumento de la velocidad de la sangre en las arterias uterinas (mediciones del día 5 al 8 del ciclo) en pacientes con fibromas (155). Por otra parte, Forssman et al. mediante inyección intraarterial de Xenon¹³³, demuestran una disminución de la vascularización del mioma respecto al miometrio que lo circunda (156,157).
- *Alteración de la anatomía uterina:* la teoría más clásica apunta a que la distorsión de la anatomía que causan, sobre todo, los miomas cervicales, fúndicos o peritubáricos dificultan la implantación y la migración de los gametos o del producto de la concepción.

- *Alteración del endometrio:* la implantación del embrión parece estar alterada por la presencia de miomas. En condiciones normales, existe una pequeña *ventana de implantación* en la que es posible la implantación del embrión en estado de blastocisto. Este breve periodo de tiempo tiene lugar entre los días 4 y 10 tras la ovulación. Es durante este lapso temporal cuando se expresan los genes que intervienen en la receptividad endometrial. Los genes HOX regulan la expresión de una serie de marcadores moleculares funcionantes sólo durante la *ventana de implantación* como son los pinópodos, la $\beta 3$ integrina, la triptófano dioxigenasa y e IGF binding protein. El HOXA10 es un gen que codifica una proteína imprescindible para el correcto desarrollo embrionario del útero humano, para el correcto desarrollo del endometrio en cada ciclo menstrual y para la receptividad endometrial (130). No se conocen mutaciones en humanos de los genes HOXA 10 y 11, pero Rackow y cols. concluyen en 2010 que en toda la extensión del endometrio de las pacientes con miomas submucosos está disminuida la expresión del ARNm del HOXA10 y no sólo en el endometrio que rodea al mioma (158). Otros autores consideran que disrupciones en la interfase endometrio-miometrial, donde asientan los miomas submucosos y algunos intramurales, con engrosamiento o alteración del miometrio subendometrial son causa de esterilidad (159,160).
- *Alteración de la contractilidad:* Nishino en 2005, utilizando imágenes de resonancia nuclear magnética, detecta una disminución de la peristalsis uterina en las regiones adyacentes a los miomas submucosos, pero no en lo miomas intramurales o subserosos. Esta contractilidad disfuncional podría estar involucrada en el origen de los abortos de repetición o de la esterilidad relacionada con el útero miomatoso (161).

Varios metaanálisis y revisiones sistemáticas se han publicado con la finalidad de esclarecer cuál es el impacto de los miomas sobre la fertilidad. Casi todos los trabajos concluyen que las mujeres con miomas, de manera global, tienen una fertilidad disminuida. Independientemente de la localización, la presencia de miomas disminuye la TI y la TEC (RR 0,821; IC95% 0,722-0,932; $p=0,002$ y RR 0,849; IC95% 0,734-0,982; $p<0,003$; respectivamente) (162). No existe evidencia suficiente para

saber si este impacto sobre la fertilidad varía según el número y tamaño de los fibromas (153), de hecho la gran mayoría de los estudios sólo incluyen miomas de diámetro <5cm, lo que pudiera deberse a que los miomas más grandes presentan otra clínica distinta a la infertilidad con gran frecuencia y ya han sido extirpados previamente a incluir a la paciente en el estudio (163).

Sí que existen trabajos que valoran la localización del mioma sobre la disminución de la fertilidad.

Existe evidencia de calidad, y gran consenso, para afirmar que los miomas subserosos no tienen efecto sobre la fertilidad.

La misma evidencia y consenso existe para asegurar que los miomas con componente submucoso tienen un gran impacto en la función reproductiva con repercusión en las TI, TEC, TA y TNV/TGEC (**TI**: RR 0,283; IC95% 0,123-0.649; p = 0,003; **TEC**: RR 0,363; IC95% 0,179-0,737; p = 0,005; **TA**: RR 1,678; IC95% 1,373-2,051; p = 0,022; **TNV/TGEC**: RR 0,318; IC95% 0,119-0.850; p < 0,001) (162).

Donde aún sigue abierto el debate es en el impacto que tienen sobre la fertilidad los miomas intramurales, puesto que los estudios arrojan resultados contradictorios en muchas ocasiones. Dichas contradicciones se deben en gran parte a fallos en la metodología del estudio de los miomas intramurales, ya que en la gran mayoría de los trabajos no se valora de manera precisa la impronta de estos sobre la cavidad endometrial, lo que clasificaría de manera errónea como intramurales a muchos miomas que son, en realidad, submucosos (163). Pritts y cols. en el más completo metaanálisis hasta la fecha encuentran un impacto de los miomas intramurales sobre la fertilidad, si bien de menor envergadura que la que tienen los miomas submucosos. En concreto, se alteran la TI y la TEC (RR 0,684; IC95% 0,587-0.796; p < 0,001 y RR 0,810; IC95% 0,696-0,941; p = 0,006, respectivamente). No se encontró repercusión sobre la TNV/TGEC (162). Sólo Sunkara y cols. encuentran una disminución de la TNV en mujeres con miomas intramurales sometidas a FIV (RR 0,79; IC95% 0,70-0,88; p < 0,001) (164). Si sólo se tienen en consideración los estudios que evalúan correctamente la impronta de los miomas en la cavidad endometrial mediante histeroscopia, la TI es el único valor que se ve mermado por la presencia de miomas intramurales (162).

VARIABLE	Nº DE ESTUDIOS	RR	IC95%	SIGNIFICACIÓN (P)
MIOMAS SUBMUCOSOS				
TEC	4	0,363	0,179-0,737	,005
TI	2	0,283	0,123-0,649	,003
TGEC/TNV	2	0,318	0,119-0,850	<,001
TA	2	1,678	1,373-2,061	,022
PARTO PRETÉRMINO	0	-	-	-
MIOMAS SIN COMPONENTE INTRACAVITARIO				
TEC	24	0,897	0,800-1,004	NS
TI	14	0,792	0,696-0,901	<,001
TGC/TNV	16	0,780	0,690-0,883	<,001
TA	16	1,891	1,473-2,428	<,001
PARTO PRETÉRMINO	2	2,767	0,797-9,608	NS

Tabla 7. Efecto de los miomas sobre la fertilidad. Pritts y cols. (162)

Otro de los frentes abiertos en la controversia suscitada en torno a los miomas es si la miomectomía es capaz de restaurar la función reproductiva en estas pacientes. No existen ECA de gran tamaño que evalúen el rol de la miomectomía en estas pacientes, pero sí metaanálisis de ECA más pequeños. Existen dos tipos de estudios para valorar el impacto de la miomectomía sobre la esterilidad:

- Comparación con grupo control formado por pacientes con miomas submucosos dejados in situ: si la miomectomía mejorara el pronóstico reproductivo de estas pacientes, las tasas de embarazo serían superiores a las del grupo control.
- Comparación con grupo control formado por pacientes estériles sin miomas: si la miomectomía resultara beneficiosa, las tasas de gestación se aproximarían a las de las pacientes del grupo control.

En cuanto a los miomas submucosos, el ya mencionado trabajo de Pritts, parece apuntar a que hay mejoría en la TEC tras realizar una miomectomía histeroscópica respecto a la no intervención (RR 2,034; IC95% 1,081-3,826; p= 0,028). Las tasas de embarazo tras la resección histeroscópica se aproximan a las de las mujeres con esterilidad sin miomas (162). Sin embargo, un metaanálisis reciente de Bosteels para la biblioteca Cochrane no encuentra que haya evidencia de calidad para asumir que la miomectomía histeroscópica ofrezca beneficios en cuanto a la fertilidad frente a las relaciones sexuales dirigidas durante 12 meses ni en la TEC (OR 2,4; IC95% 0,97 – 6,2; p = 0,06; 94 mujeres) ni en la tasa de aborto (OR 1,5, IC95% 0,47- 5,0; p = 0,47; 94 mujeres). Por ello, los autores concluyen que probablemente la miomectomía histeroscópica mejora la fertilidad de las mujeres con miomas submucosos, si bien no se dispone aún de evidencia de alta calidad (165).

Los estudios son todavía más escasos en el caso de los miomas intramurales, pero los datos disponibles no parecen apuntar a una mejoría de la fertilidad tras la miomectomía (162). Por otro lado, la miomectomía abdominal sí presenta morbilidad que puede interferir posteriormente con el potencial reproductivo de la paciente, como la formación de adherencias pélvicas, por lo que algunas organizaciones como la SOGC desaconsejan la miomectomía en mujeres con miomas intramurales y esterilidad no justificada por otra causa (163).

VARIABLE	Nº ESTUDIOS	RR	IC95%	SIGNIFICACIÓN (P)
ESTUDIOS CON CONTROLES DE MUJERES CON MIOMAS DEJADOS IN SITU				
TEC	2	2,034	1,081-3,826	,028
TI	0	-	-	-
TGEC/TNV	1	2,654	0,920-7,658	NS
TA	1	0,771	0,39-1,658	NS
PARTO PRETÉRMINO	0	-	-	-
ESTUDIOS CON CONTROLES DE MUJERES INFÉRTILES SIN MIOMAS				
TEC	2	1,545	0,998-2,391	NS
TI	2	1,116	0,906-1,373	NS
TGEC/TNV	3	1,128	0,959-1,326	NS
TA	2	1,241	0,475-3,242	NS
PARTO PRETÉRMINO	0	-	-	-

Tabla 8. Efecto de la miomectomía histeroscópica sobre la fertilidad. De Pritts y cols. (162).

1.3.7 SÍNTOMAS DURANTE LA GESTACIÓN

ABORTO

Los efectos de los fibromas uterinos sobre la tasa de aborto en el primer trimestre ya han sido evaluados en el capítulo de esterilidad.

Clásicamente, los abortos de repetición del primer trimestre han sido asociados a anomalías uterinas, por lo común congénitas. Sin embargo, los miomas parecen tener también un papel en este síndrome. Dos revisiones sistemáticas de la literatura encuentran asociación entre las dos entidades (162,166).

CRECIMIENTO DEL MIOMA DURANTE LA GESTACIÓN

Dado que la gestación supone un aumento natural de las hormonas sexuales esteroideas, la lógica apunta a que debería producirse un aumento del volumen de los leiomiomas. La revisión de la literatura arroja resultados contradictorios. En líneas generales, parece que sólo el 25-30% de los miomas crecen de manera significativa durante la gestación y que el aumento de volumen no suele superar el 25% (145). La mayoría de los miomas que crecen lo hacen a lo largo del primer trimestre (167). En

una serie de 113 mujeres gestantes, los miomas de menos de 5cm aumentaron de tamaño durante el embarazo y los miomas de más de 5cm decrecieron durante el segundo trimestre. Todos los miomas, mayores y menores de 5cm, decrecieron a lo largo del tercer trimestre. En 10 de estas pacientes se observaron cambios en el patrón ecográfico, con aparición de zonas anecoicas en el seno de los miomas. Este cambio se acompañó de dolor pélvico severo en 7/10 pacientes y fue interpretado por los autores como degeneración del tumor (168). Strobelt y cols. obtienen resultados diferentes en un estudio prospectivo de 134 mujeres gestantes con diagnóstico de leiomiomas a las que somete a control ecográfico cada dos semanas hasta las 20 semanas y, con posterioridad, mensualmente hasta el término del embarazo. Según estos autores, la mayoría de los miomas ≤ 5 cm de diámetro no se objetivaron posteriormente en las ecografías gestacionales, los miomas >5 cm tendían a permanecer estables o incluso disminuir de tamaño y los miomas múltiples presentaron menos tendencia al decremento que los miomas solitarios (169). Existe mayor consenso acerca del comportamiento de los miomas en el puerperio. La mayoría de los autores coinciden en que existe una tendencia a la disminución de volumen durante este periodo (95,167,170). En torno al 70% de los fibromas experimentan un decremento en su volumen del 50% o más entre el primer trimestre y el puerperio. Esta disminución es menor en mujeres de raza negra, en los miomas subserosos respecto a los submucosos (estos últimos son los más proclives a reducirse) y en las usuarias de progesterona durante el posparto. Factores como la lactancia materna, el parto mediante cesárea o la fiebre puerperal no se asociaron con mayor reducción del tamaño de los miomas (170). Esa tendencia a menguar durante el puerperio parece deberse a los cambios que sufren los miocitos y la MEC del útero en este periodo, lo cual se expuso en el capítulo de etiología y patogénesis de los miomas (19).

COMPLICACIONES DURANTE LA GESTACIÓN

Son varios los trabajos que relacionan la presencia de miomas con complicaciones en el desarrollo del embarazo. La mayoría de las mujeres gestantes con útero miomatoso tendrán un curso gestacional normal (171) pero la presencia de miomas multiplica casi por 2 el RR de padecer alguna complicación durante el embarazo (172). Con alguna variación, la mayoría de los autores encuentran que la

conurrencia del diagnóstico de miomas y gestación aumenta el riesgo de padecer abortos del primer trimestre, amenaza de aborto, rotura prematura de membranas, parto pretérmino, anomalías de la estática fetal, placenta previa y *abruptio placentae* (168,172–175). Las mujeres con miomas múltiples y de mayor volumen tienen mayor probabilidad de desarrollar complicaciones (167,168). Strobelt (146) en un estudio prospectivo llevó a cabo durante un período de 6 años para determinar la historia natural de los leiomiomas uterinos en el embarazo. Todas las mujeres embarazadas con miomas detectados durante el examen ecográfico obstétrico y con tres o más exámenes ecográficos fueron incluidos; 134 pacientes cumplieron los criterios de inclusión. El estudio ecográfico se realizó a intervalos de 2 semanas hasta las 20 semanas de gestación, y después mensualmente. Las conclusiones extraídas fueron: (a) la mayoría de los miomas 5 cm o menos de diámetro medio no podía ser seguido durante el embarazo; (b) la mayoría de los miomas mayores de 5 cm de diámetro tendían a permanecer estables o disminuir de tamaño durante el embarazo; y (c) los casos de múltiples miomas fueron menos propensos a desaparecer de miomas solitarios.

AJUSTE MULTIVARIANTE*				
COMPLICACIÓN	LEIOMIOMA (%) (n= 2065)	SIN LEIOMIOMA (%) (n= 4243)	OR	IC95%
CUALQUIER COMPLICACIÓN	40,44%	24,86	1,87	1,59-2,20
AMENAZA DE ABORTO	1,84%	0,80	1,82	1,05-3,20
PLACENTA PREVIA	0,87%	0,49	1,76	0,76-4,05
ABRUTIO PLACENTAE	1,84	0,60	3,87	1,63-9,17
OLIGOHIDRAMNIOS	1,07	0,66	1,80	0,80-4,07
POLIHIDRAMNIOS	0,68	0,40	2,44	1,02-5,84
PREECLAMPSIA	0,15	0,19	1,50	0,29-7,87
OTRAS COMPLICACIONES	25,91	12,61	2,62	2,15-3,20
ANEMIA	1,26	2,10	0,68	0,38-1,19
RPM	4,55	2,50	1,79	1,20-2,69

*Ajustado por edad materna (<25, 25-34, ≥35 años) e incremento ponderal (<25, 25-39, ≥40 libras).

Tabla 9. Asociación entre miomas uterinos y complicaciones de la gestación. Coronado y cols.

1.3.8 OTROS SÍNTOMAS.

Existen síntomas que raramente aparecen relacionados con los miomas, a veces derivados de la secreción ectópica de hormonas. Estos incluyen:

- *Policitemia*: por la producción autónoma de eritropoyetina.
- *Hipercalcemia*: por producción autónoma de hormona paratiroidea.
- *Hiperprolactinemia*: por producción autónoma de prolactina.

Además, se pueden encontrar otras presentaciones clínicas como:

- *Pseudosíndrome de Meigs*: la triada clínica ascitis, derrame pleural y masa tumoral maligna, cáncer de ovario principalmente, se denomina síndrome de Meigs. Cuando un tumor pélvico benigno no ovárico, como es el mioma, se presenta de esa manera, el cuadro clínico se denomina pseudosíndrome de Meigs. Es una entidad infrecuente, pero existen varios casos clínicos recogidos en la literatura.

-

1.3.9 MALIGNIZACIÓN Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL CON SARCOMAS UTERINOS

Al abordar este problema clínico, la primera pregunta que surge de manera natural es la de si los miomas uterinos pueden sufrir una transformación maligna a sarcomas. En líneas generales se puede afirmar que los sarcomas no proceden de fibromas benignos. Durante años han existido trabajos contradictorios acerca de si los sarcomas se generan *de novo* o existe una evolución en el genoma de los miomas, lo que se conoce como degeneración sarcomatosa. En la actualidad, la genética permite afirmar que los sarcomas tienen alteraciones cariotípicas muy complejas y aneuploidías, mientras que los leiomiomas presentan reordenaciones características del genoma, patrón que es compartido por otros tumores benignos (176,177).

Los miomas celulares o de histología atípica suponen excepciones a esta regla, puesto que se han descrito casos de degeneración sarcomatosa de miomas de estas características (178). Parece incluso que algunos de estos miomas celulares presentan patrones genéticos únicos como la delección 1p (179). Se han recogido casos en la literatura de muerte en pacientes con miomas celulares o atípicos. El periodo de latencia hasta el fallecimiento es mayor en los miomas celulares que en los sarcomas (más de 6 años vs. 2,1 años) (180).

Uno de los mayores retos a los que se enfrenta el clínico en el manejo de las mujeres con miomas es el de distinguir cuál es la que en realidad presenta un sarcoma. Existen varios tipos de sarcomas uterinos de los cuales es el leiomiোসарcoma el que emula, en cuanto a su presentación clínica y apariencia en las pruebas de imagen, a un fibroma intramural y el sarcoma del estroma endometrial a un mioma submucoso.

Mientras, como se ha expuesto previamente, el mioma es un tumor de una elevadísima prevalencia entre la población femenina, el sarcoma es una entidad rara entre la población general (3-7 casos cada 100.000 habitantes en Estados Unidos) (181). Sin embargo, parece que la prevalencia de sarcoma entre las mujeres diagnosticadas de masas pélvicas es superior a aquélla referida para la población general. Los datos epidemiológicos de los que se disponen proceden de revisiones de estudios retrospectivos y son variables con autores que reportan prevalencias de entre el 1/1000 y otros del 1/500 e incluso 1/352. La mayoría de los casos son leiomiосарcomas seguidos en número, de lejos, por los tumores del estroma endometrial (182–194). A pesar de que la prevalencia de sarcoma en las mujeres que van a ser sometidas a cirugía por masa pélvica es relativamente alta según se infiere de estas cifras, la gran mayoría de las mujeres a las que se les diagnostica un leiomiосарcoma en la anatomía patológica tienen una sospecha de malignidad en las pruebas diagnósticas previas a la cirugía (bien pruebas de imagen, bien biopsia endometrial). En un estudio noruego, de 4791 mujeres que se someten a cirugía por miomas 26 acaban siendo diagnosticadas de leiomiосарcoma, pero sólo 6 de ellas (0,1%) no tuvieron sospecha alguna de malignidad en las pruebas diagnósticas preoperatorias. De las otras 20, 6 habían sido diagnosticadas de malignidad en la biopsia endometrial y las 14 restantes presentaban sospecha clínica o en la imagen, por lo que se les había realizado una cirugía laparotómica. (195).

Precisamente porque la gran mayoría de mujeres que son diagnosticadas de sarcomas uterinos tienen sospecha de malignidad preoperatoria son pocas a las que se les realiza una morcelación electromecánica de la pieza quirúrgica. En un estudio estadounidense sobre una cohorte de 41.777 mujeres a las que se les realiza una miomectomía en 496 hospitales distintos sólo 3.220 (7,7%) son sometidas a una

morcelación electromecánica. De éstas, sólo (0,09%) fueron diagnosticadas de cáncer de cuerpo uterino (196).

Los datos de la historia de una paciente diagnosticada de una masa miometrial que llevan a la sospecha de un sarcoma pueden ser de distinta naturaleza (197):

- *Factores de riesgo:*

La raza negra, con riesgo incrementado de padecer fibromas, también presenta un riesgo 2 veces mayor que la raza caucásica de padecer miomas (181).

La edad media al diagnóstico del sarcoma uterino son los 60 años siendo diagnosticados, por lo tanto, en la posmenopausia. Sin embargo, la edad joven no constituye un criterio de exclusión puesto que se han descrito casos en la literatura diagnosticados en la década de los 20 años (198). Parece que a partir de los 50 años existe un incremento estadísticamente significativo del riesgo de diagnóstico de sarcoma inadvertido en el análisis del tejido uterino morcelado (199).

Es conocido desde hace tiempo que el uso de TMX durante 5 o más años se asocia con un incrementado de padecer sarcoma uterino. El riesgo absoluto es pequeño (17/100.000) (200). El diagnóstico se realiza habitualmente en los 2-5 años siguientes al inicio del uso del fármaco y suelen ser diagnosticados en estadios tardíos (201,202).

- *Clínica:* los síntomas derivados de la presencia de un sarcoma uterino pueden ser bastante similares a aquéllos derivados de la presencia de miomas. La HUA, el dolor pélvico y los síntomas compresivos son comunes a ambas patologías y ayudan poco en el diagnóstico diferencial.

Existen varios casos descritos en la literatura en los que se describen sarcomas como masas uterinas que simulan miomas que no responden a terapias como los aGnRH y la EAU; aunque, por supuesto, la respuesta a tales tratamientos no excluye el diagnóstico de malignidad. (203,204).

El criterio clásico de crecimiento brusco de un mioma uterino preexistente en una mujer premenopáusica como marcador de malignidad o malignización no se sostiene a la luz de la evidencia actual. Parker y cols., en un

estudio retrospectivo que revisó el historial médico de 1332 mujeres sometidas a histerectomía o miomectomía con diagnóstico prequirúrgico de mioma uterino encuentra que la incidencia de sarcoma es similar en el grupo de las 371 mujeres que fueron intervenidas por crecimiento rápido de sus miomas detectado por ecografía (0,27%) que en el grupo de 961 mujeres intervenidas sin que se detectara crecimiento de los mismos (0,15%) (182). Estos resultados se ven avalados por una revisión de la literatura de 26 estudios en la que se encontró que sólo en 15 de 580 pacientes diagnosticadas de sarcoma uterino había un precedente de crecimiento abrupto de la masa pélvica (2,6%), es decir, que la mayoría de los sarcomas se desarrollan sobre masas miometriales con crecimientos sostenidos y que la mayoría de las mujeres con masas miometriales que presentan crecimientos bruscos no van a tener un sarcoma (182). Otros estudios apuntan que el crecimiento acelerado en los miomas de mujeres premenopáusicas es frecuente. En un estudio prospectivo llevado a cabo por Peddada, se analiza el crecimiento de 262 miomas de mujeres menopáusicas mediante RNM. Estos autores describen incrementos en el volumen de los miomas de hasta 138% en 6 meses. Estos incrementos en el volumen disminuían con la edad en las mujeres caucásicas, pero no lo hacían en las mujeres de raza negra. Cabe destacar también que el 7% de los miomas presentaron un decremento del 20% o más en su volumen (95). Sin embargo, el crecimiento de un mioma en una mujer posmenopáusica debe ser evaluado con celeridad y con la máxima atención por el riesgo incrementado de encontrar un sarcoma oculto. Esta sospecha debe ser matizada en el caso de las mujeres menopáusicas que estén en tratamiento con THS con componente estrogénico puesto que en estas circunstancias el crecimiento del mioma es debido al aumento exógeno del nivel hormonal. En estas pacientes con tratamientos sustitutivos una buena estrategia sería ver cómo responde la masa pélvica una vez suspendido el mismo (197).

Aunque la mayoría de los sarcomas se diagnostican en masas miometriales de tamaño medio-grande (7-9cm) y que son únicas o son la de mayor tamaño de todas las objetivadas, se han diagnosticado sarcomas sobre

cualquier tamaño de masa miometrial, por lo que tampoco éste puede ser un criterio diagnóstico definitivo (198,205,206).

- *Pruebas complementarias:* esencialmente existen dos tipos de pruebas diagnósticas que son útiles en el diagnóstico de los sarcomas uterinos: la biopsia endometrial y las pruebas de imagen (ecografía y RNM).

No existe en la literatura evidencia de calidad que evalúe la precisión diagnóstica de la biopsia endometrial en el diagnóstico del leiomioma uterino. La sensibilidad en los diferentes trabajos oscila entre el 38% y el 67%. Aunque en algunos casos la biopsia no consigue realizar un diagnóstico preciso del tipo histológico, sí que es capaz de diagnosticar malignidad lo que lleva al clínico a realizar un manejo correcto de la masa miometrial de esa paciente, indicando una cirugía laparotómica y proscribiendo la morcelación de la misma. La sensibilidad de la biopsia para el sarcoma del estroma endometrial en el mismo trabajo fue del 33% (184,207). Dado que la biopsia es un procedimiento sencillo de realizar y ocasiona molestias mínimas en la paciente algunos expertos recomiendan su uso en las sospechas de sarcoma uterino (197). En cuanto a las técnicas de imagen no existe prueba que pueda distinguir fibromas de sarcomas de una manera fidedigna. La ecografía 2D con frecuencia ofrece imágenes similares de las dos patologías: masas miometriales más o menos circunscritas, con aspecto ecomixto y áreas sugestivas de necrosis, con patrones vasculares irregulares, vasos de baja impedancia y pico de velocidad sistólico elevado (208).

La RNM puede resultar de utilidad en el diagnóstico diferencial, pero tampoco resulta la prueba definitiva. En general se presentan como masas uterinas de bordes imprecisos, con ausencia de calcificaciones (209). No existen estudios grandes en la literatura que evalúen la precisión diagnóstica de la RNM para la detección del sarcoma uterino, pero estudios pequeños arrojan sensibilidades y especificidades altas. Para Schwartz en un estudio previo a cirugía de 45 pacientes con masas miometriales, la RNM fue capaz de diagnosticar todos los tumores malignos y no clasificó incorrectamente ningún mioma como leiomioma en ninguno de los casos (209). El uso del gadolinio como contraste en RNM parece mejorar la precisión diagnóstica de la RNM

tradicional. Goto en 2002 además de la mejora que supone el contraste con el Gadolinio encuentra que el combinar RNM, RNM con Gadolinio y el nivel sérico de LDH mejora la precisión diagnóstica de leiomiomas hasta el 100% (210). Los datos se resumen en la siguiente tabla:

	S	E	VPP	VPN	PRECISIÓN
RNM + Gadolinio	100,0%	93,8%	83,3%	100,0%	95,2%
RNM	100,0%	93,1%	52,6%	100,0%	93,1%
RNM ± Gadolinio+LDH	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 10. Precisión diagnóstica de la RNM, RNM con Gadolinio y combinación de RNM±Gadolinio y LDH. Goto y cols. (210)

No ha demostrado utilidad en el diagnóstico diferencial de miomas y sarcomas la TC (211). Al contrario de lo que podría parecer, la FDG PET/TC tampoco parece ser de gran utilidad puesto que, aunque lo normal es que los miomas se muestren como masas con poca captación, se han descrito casos de miomas con SUVs. altas o muy altas sobre todo en mujeres premenopáusicas y en la fase lútea del ciclo (212).

El diagnóstico diferencial preoperatorio entre sarcomas y miomas ha cobrado recientemente interés toda vez que la FDA emitió en julio de 2014 un comunicado, actualizado posteriormente en noviembre de 2014, en el que aconsejaba lo siguiente respecto al uso de morceladores electromecánicos (213):

- Los morceladores laparoscópicos están contraindicados en la extracción de miomas en mujeres peri o posmenopáusicas o en las mujeres que son candidatas a la extracción *en bloque* de la pieza quirúrgica, por ejemplo, a través de la vagina o de una incisión de minilaparotomía. (Nota: estas mujeres suponen la gran mayoría de pacientes a las que se les realiza una histerectomía o una miomectomía).
- Los morceladores laparoscópicos están contraindicados en cirugía ginecológica cuando hay sospecha de malignidad en el tejido a morcelar.

Por todo ello, la FDA advierte de que:

- El tejido uterino puede contener células cancerosas ocultas. El uso de morceladores electromecánicos durante la cirugía puede diseminar el cáncer y disminuir la supervivencia de estas pacientes. Esta información debería ser explicada a las pacientes candidatas al uso de estos dispositivos.
- Se deben tener en cuenta todas las opciones terapéuticas para los miomas uterinos.
- Se deben discutir extensamente los beneficios y los riesgos de todos estos tratamientos con las pacientes. El clínico debe informar al pequeño grupo de candidatas a morcelación electromecánica que sus miomas pueden contener células cancerosas ocultas y que el uso de estos dispositivos puede diseminar el tumor, ensombreciendo el pronóstico. En este grupo de mujeres pueden estar incluidas también pacientes jóvenes con deseo genésico no cumplido.

La Autoridad Sanitaria Canadiense también había emitido en mayo de 2014 un comunicado con las siguientes consideraciones en el uso de estos morceladores (214):

- Se ha de reconocer que puede existir un sarcoma uterino oculto en pacientes con indicación de histerectomía o miomectomía por fibromas uterinos.
- Se han de considerar todas las alternativas terapéuticas en mujeres con miomas uterinos sintomáticos en cada paciente a la que le haya sido indicada una cirugía. Además del abordaje laparoscópico existen otras opciones quirúrgicas que no implican electromorcelación. Algunos cirujanos y centros aconsejan morcelación en el interior de una bolsa para reducir el riesgo de diseminación de tejido uterino.
- Se ha de informar a las pacientes de que la morcelación eléctrica de sarcomas uterinos inadvertidos provocará la diseminación de la enfermedad e influirá negativamente en el pronóstico.

Ante estas advertencias de las instituciones sanitarias gubernamentales de Estados Unidos y Canadá, las sociedades científicas se han posicionado también respecto al uso de estos dispositivos.

La ACOG ha emitido un documento en el que hace las siguientes consideraciones (215):

- Continuamos creyendo que la morcelación electromecánica tiene un papel dentro de la cirugía ginecológica y que posibilita que algunas pacientes tengan procedimientos quirúrgicos menos invasivos, acortando el tiempo de recuperación y disminuyendo la mortalidad más elevada de los procedimientos con apertura abdominal.
- Aunque el empeoramiento del curso natural de un cáncer oculto por el uso de morceladores electromecánicos es trágico, creemos que un abordaje que combine criterios de selección de la paciente con un buen consentimiento informado puede ser de gran ayuda para proteger a estas mujeres de un evento desfavorable, mientras que garantiza el acceso a la morcelación a mujeres que podrían beneficiarse de la misma.

La AAGL también ha emitido un comunicado con su parecer (216):

- Debería aclararse los siguientes puntos: el concepto de mujer perimenopáusica; el papel del morcelador electromecánico en el gran grupo de mujeres en edad fértil que optan por una miomectomía para preservar su potencial genésico; el uso de este tipo de morceladores en úteros no miomatosos que presentan HUA refractarias a tratamiento, prolapsos o adenomiosis; el uso de bolsas de contención y el uso de morceladores no electromecánicos (como un bisturí frío).
- El abandono de estos morceladores en pacientes candidatas a cirugías mínimamente invasivas (miomectomías, histerectomías supracervicales o histerectomías de úteros grandes) supondría un paso atrás en el tratamiento de estas pacientes. Con una meticulosa selección preoperatoria de las pacientes y con un buen consentimiento informado la AAGL cree que una morcelación electromecánica supera los riesgos derivados de una laparotomía en mujeres de bajo riesgo y que debería ser una opción a contemplar por las pacientes y sus ginecólogos.

En nuestro país también se ha desarrollado este debate. Han sido la AEMPS y la SEGO las que han emitido comunicados a este respecto.

La AEMPS, tras consultar a la SEGO, en octubre de 2014 aconseja (217):

- No utilizar la técnica de morcelación uterina en los casos en los que se diagnostique malignidad o ante la mínima sospecha de neoplasia oculta.
- Realizar un estudio preoperatorio adecuado para diseñar el abordaje quirúrgico y considerar el posible uso de la morcelación uterina. Este estudio debe incluir:
 - a) Citología cervicovaginal y técnicas de imagen y/o biopsia endometrial en función de la clínica que presente la paciente.
 - b) Valoración de otras variables como edad avanzada, menopausia, tamaño uterino o crecimiento rápido del útero, antecedentes familiares o tratamientos previos (TMX, radioterapia pélvica).

Se ha de tener en cuenta que:

- La incidencia de leiomioma aumenta a partir de los 65 años y las pacientes menopáusicas con miomas sintomáticos tienen mayor riesgo de neoplasia oculta.
- El tamaño uterino o el crecimiento rápido del útero pueden incrementar la preocupación por la neoplasia oculta, aunque no se ha demostrado como predictivo para leiomioma.
- Aunque un buen estudio preoperatorio puede mejorar el diagnóstico de cáncer, éste tiene sus limitaciones y no elimina el riesgo de neoplasias ocultas, en especial el sarcoma uterino, por lo que se hace necesaria la valoración del profesional sanitario caso por caso.
- Las bolsas de extracción de tejidos indicadas para la técnica de la morcelación, de las que se dispone actualmente, no proporcionan completa seguridad y pueden, en cambio, incrementar el riesgo de la técnica por su tamaño insuficiente, por la posibilidad de perforación o por la menor visualización del procedimiento con el riesgo de lesión de estructuras vecinas.
- Valorar los riesgos y beneficios de otras alternativas quirúrgicas como la laparotomía o mini-laparotomía o la extracción de la pieza quirúrgica a través de una colpotomía.
- Informar a las pacientes de los riesgos y beneficios de cada una de las técnicas y hacerlo constar en el correspondiente consentimiento informado.

- En el caso en que el profesional sanitario determine que el procedimiento de morcelación uterina es la mejor opción terapéutica para la paciente, deberá informarla de las limitaciones de los estudios preoperatorios en el diagnóstico del cáncer, del riesgo de neoplasias ocultas, en especial el sarcoma uterino, y en dicho caso de la posible diseminación fuera del útero del tejido canceroso, lo que podría empeorar significativamente su pronóstico.

Estas recomendaciones podrán ser actualizadas ante el conocimiento de nuevas evidencias científicas. Son necesarios más estudios para desarrollar herramientas apropiadas para el diagnóstico preoperatorio de la neoplasia uterina y para el diseño de métodos más efectivos y seguros para reducir la diseminación peritoneal.

La SEGO también emitió su comunicado para asistir al clínico en su labor (218):

“El hallazgo de lesiones malignas ocultas es extremadamente bajo, especialmente en edad reproductiva. Una revisión crítica de la literatura avala que la morcelación uterina puede realizarse de manera segura y eficaz por cirujanos experimentados y en pacientes seleccionadas. Todas las formas para la extracción de la pieza quirúrgica tienen sus riesgos y beneficios y no hay un solo método útil para todas las pacientes. Por lo tanto, todos los métodos posibles de extracción deben permanecer disponibles para que los profesionales escojan el mejor para cada caso.

Es importante informar a la paciente de los riesgos que existen en la morcelación y hacerlo constar en el correspondiente consentimiento informado”.

Otro de los temas controvertidos en el diagnóstico diferencial entre sarcomas y leiomiomas es la decisión de realizar histerectomía para descartar mediante histología la presencia de un sarcoma. En el caso de que la mujer se encuentre asintomática, la ACOG desaconseja el llevar a cabo la histerectomía con el único propósito de descartar malignidad (219). Fundamenta este consejo la baja prevalencia del sarcoma uterino en la población general y en especial en aquella que permanece asintomática. Este riesgo es mucho menor que el riesgo de las complicaciones derivadas del procedimiento quirúrgico (197). En cuanto a las mujeres sintomáticas, la mayoría de los expertos también desaconsejan la histerectomía indicada únicamente para descartar malignidad, salvo que la biopsia endometrial o la RNM sugieran el diagnóstico de

sarcoma o las pruebas de imagen torácica revelen la presencia de metástasis pulmonares (197). A pesar de que la prevalencia de sarcoma uterino es mayor entre las mujeres sintomáticas que entre las asintomáticas el riesgo de complicaciones derivadas de la histerectomía excede a la probabilidad de encontrar malignidad oculta (219).

1.3.10 VARIANTES DE LOS MIOMAS

Las variantes de los miomas se clasifican en benignas o malignas según sus características anatomopatológicas. La presencia de tejido miomatoso diseminado más allá del útero no es sinónimo de malignidad, puesto que hay variantes con histología benigna que son capaces de migrar. Existe, por otro lado, una estirpe tumoral cuyas características histológicas no son claramente definitorias de malignidad o benignidad: los STUMP.

Las características histológicas que definen las variantes benignas son:

- Índices mitóticos bajos (<5 mitosis por CGA).
- Ausencia de atipia citológica.
- Ausencia de necrosis.
- Células fusiformes regulares en tamaño y forma.
- Ausencia de invasión vascular.
- Masas bien circunscritas.

Los criterios de Standford, reportados por Bell, para definir los leiomiomas uterinos (al menos dos de los tres han de estar presentes) (220):

- Más de 10 mitosis por CGA.
- Atipia celular difusa moderada a severa.
- Áreas de necrosis coagulativa.

VARIANTES BENIGNAS

VARIANTE DE MIOMA	CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS	TRATAMIENTO	COMENTARIOS
MIOMA ATÍPICO <i>(bizarro, pleomórfico, simplástico) (221).</i>	Atipia focal, multifocal o difusa. (222). NO deben encontrarse: Figuras mitóticas atípicas. Necrosis. >10 mitosis en 10 CGA	Similar a los STUMPS: cirugía y seguimiento.	Existen 3 casos descritos en la literatura de muertes producidas por miomas atípicos (180).
MIOMA MITÓTICAMENTE ACTIVO	Hiper celularidad. Aumento del número de mitosis (>5 pero no más de 10 por 10 CGA) NO atipia.	Similar al mioma típico: cirugía.	El comportamiento es benigno. Hay un caso descrito de malignización de la recurrencia peritoneal tras histerectomía (223)
MIOMA CELULAR	Aumento de celularidad respecto al miometrio circundante. IHQ: expresan actina y desmina a diferencia de los tumores del estroma endometrial.	Similar a los STUMPS: cirugía y seguimiento.	Pueden presentar deleciones 1p, lo que les confiere mayor agresividad (179,180)
MIOMA MIXOIDE	Abundante MEC	Similar al mioma típico: cirugía.	Diagnóstico diferencial con leiomiosarcoma mixoide.
MIOMA EPITELIOIDE (224).	>50% células poligonales similares a las células epiteliales.	Similar al mioma típico: cirugía.	
MIOMA PLEXIFORME	Nidos celulares de células de músculo liso rodeados de abundante MEC.		Se ha descrito algún caso de invasión vascular (225).
MIOMA DISECANTE <i>(cotiledonoide, Tumor de Sternberg) (226).</i>	Nódulos musculares rodeados de matriz hidrópica.	Similar al mioma típico: cirugía.	Macroscópicamente tiene forma arracimada, similar al tejido placentario. Intraoperatoriamente puede ser confundido con un sarcoma (227) Existe un caso descrito de gestación posterior a cirugía conservadora (226).

Tabla 11. Variantes benignas de los miomas uterinos.

SMOOTH MUSCLE TUMORS OF UNCERTAIN MALIGNANT POTENTIAL (STUMP)

La OMS define los STUMP como los tumores uterinos de músculo liso que no pueden ser definidos inequívocamente como benignos o como malignos. Dado que son tumores infrecuentes pero a la vez han tenido un diagnóstico sobredimensionado en la literatura por la ambigüedad de sus criterios de diagnóstico, es difícil conocer su comportamiento biológico.

El esquema clasificatorio más aceptado de los STUMP es el que los divide en tres entidades distintas (228):

- Presencia de necrosis coagulativa, índice mitótico ≤ 10 mitosis por 10 CGA y ninguna atipia o atipia leve.
- Ausencia de necrosis coagulativa, índice mitótico >10 mitosis por 10 CGA y atipia moderada a severa.
- Ausencia de necrosis coagulativa, índice mitótico ≤ 10 mitosis por 10 CGA y atipia focal moderada a severa.

Estas características histopatológicas a mitad de camino entre el mioma y el sarcoma uterino hacen pensar que puedan ser entidades diferenciadas de ambos o bien entidades que supongan una transición de benignidad a malignidad.

La clínica del STUMP remeda a la del mioma y leiomiomasarcoma: HUA, dolor y síntomas compresivos. La imaginología tampoco es de ayuda en el diagnóstico diferencial.

Los STUMPS tienden a la recurrencia si bien lo hacen de manera más lenta que los leiomiomasarcomas (media 51 meses), siendo la supervivencia media de estas pacientes también mayor (media 61,5 meses) (222).

Dado que el diagnóstico de estos tumores en la gran mayoría de las pacientes se produce *a posteriori*, es decir, tras la cirugía y tienden a la recidiva ha de realizarse un seguimiento posterior anual con pruebas de imagen. Otros autores son partidarios de un seguimiento semestral los 5 años posteriores al diagnóstico y anual en los 5 años siguientes (222). Si además a la paciente se le realizó una miomectomía y aún no ha cumplido su deseo genésico, deben sopesarse con ella los riesgos y beneficios de no realizar una histerectomía (221).

VARIANTES BENIGNAS CON DISEMINACIÓN EXTRAUTERINA

VARIANTE	CONCEPTO	CLÍNICA	TRATAMIENTO	COMENTARIOS
LEIOMIOMATOSIS PERITONEAL DISEMINADA (leiomiomatosis peritonealis disseminata) (221).	Múltiples nódulos leiomiomatosos en pelvis y superficie peritoneal. Es una enfermedad monoclonal en origen, al igual que el mioma. Puede haber agregación familiar.	Mujer joven. Asintomática. Síntomas compresivos si tumores grandes.	Si asintomática: actitud expectante. Si síntomas: Cirugía si nódulos grandes. Si nódulos múltiples y pequeños: reducción niveles estrogénicos (aGnRH, IA...). No es aconsejable la histerectomía si no hay síntomas asociados.	Macroscópicamente emula el cáncer de ovario o el cáncer peritoneal. <5% malignizan (229).
MIOMA PARASITARIO (230)	Mioma pediculado que está completa o parcialmente separado del útero y recibe irrigación de otros sistemas vasculares. Si ocurre tras morcelación de mioma se denomina mioma parasitario iatrogénico.	Antecedente clínico de cirugía de miomas con morcelación electromecánica intracavitaria. Dolor, sensación de masa y dispareunia profunda.	Cirugía si sintomáticos.	Se han descrito en localizaciones diversas: cicatriz del puerto de laparoscopia, intestino, peritoneo, omento
LEIOMIOMATOSIS INTRAVASCULAR (221)	Lesiones con histología benigna de tumores de músculo liso que penetran en la luz de las venas pélvicas, cavas y, en ocasiones, cavidades cardíacas. El origen de las lesiones es el útero.	Mujer joven. Síntomas pélvicos o abdominales. Síntomas cardíacos: insuficiencia congestiva, disnea, fallo del corazón derecho.	Cirugía con resección de la masa tumoral intravascular. Reducción niveles estrogénicos (aGnRH, IA...). Si es posible, HISTERECTOMÍA, puesto que es el útero el foco primario de las tumoraciones.	Recidivas (de 7 a 15 años). Seguimiento tras tratamiento primario con pruebas de imagen que incluyan estudio pulmonar.
LEIOMIOMAS BENIGNOS METASTATIZANTES (221).	Nódulos miomatosos benignos a distancia del útero y con mayor frecuencia en el pulmón. El origen es el útero. Se desconoce si la diseminación es hematógena o linfática.	Mujer en edad joven o media. Antecedente de cirugía pélvica o de leiomiomatosis intravascular diseminada. Asintomática. Síntomas pulmonares: dolor torácico, tos disnea.	Si asintomática: no tratamiento. Si síntomas: Cirugía del nódulo pulmonar. Reducción niveles estrogénicos (aGnRH, IA...).	El diagnóstico es anatomopatológico. Diagnóstico diferencial con linfangioleiomiomatosis: en ésta existe destrucción del intersticio pulmonar por lesiones pequeñas de bordes poco definidos.

Tabla 12. Variantes benignas con diseminación extrauterina.

VARIANTES EXTRAUTERINAS CON AFECTACIÓN MULTIORGÁNICA

VARIANTE	CONCEPTO	GENÉTICA	CLÍNICA
LINFANGIOLEIOMIOMATOSIS	Enfermedad pulmonar multiquistica caracterizada por la destrucción quística progresiva del pulmón debido a la proliferación de células anormales de músculo liso y por anomalías linfáticas (231). NO RELACIONADA CON MIOMAS UTERINOS.	Mutaciones somáticas en los genes de la esclerosis tuberosa, TSC1 y TSC2, que codifican hamartina y tuberina (232).	En el 50% de pacientes coexiste un angiomiolipoma. El 70% de los pacientes con esclerosis tuberosa presentan linfangioleiomiomatosis. Disnea progresiva neumotórax y quilotórax.
SÍNDROME DE LEIOMIOMATOSIS HEREDITARIA Y CÁNCER DE CÉLULAS RENALES (HLRCC)	Aparición de múltiples leiomiomas cutáneos en varios miembros de una misma familia, junto con leiomiomas uterinos y/o tumor renal	AUTOSÓMICA DOMINANTE. Gen responsable: HLRCC, localizado en 1q42.3-43. Codifica la enzima mitocondrial fumarato-hidratasa, implicada en el ciclo de Krebs (233).	<u>Lesiones cutáneas:</u> aparecen en la parte superior del brazo. A lo largo de las décadas el número de tumores aumenta. <u>Tumor renal:</u> Hematuria, dolor lumbar, masa palpable. <u>Leiomiomas:</u> HUA, síntomas compresivos (234).
SÍNDROME DE COWDEN (Síndrome de hamartoma múltiple)	Miomas uterinos (40% de las pacientes), tumores mesenquimales (lipomas, hamartomas) y tumores mucocutáneos.	AUTOSÓMICA DOMINANTE. Mutaciones germinales en el gen PTEN (10q23), que codifica la proteína PTEN (235).	Lesiones mucocutáneas patognomónicas. Riesgo aumentado de padecer cáncer de mama, endometrio, tiroides, colorrectal y renal (236).
LEIOMIOMATOSIS VULVAR Y ESOFÁGICA (221)		Reordenaciones del gen Xq23.3	Tumores esofágicos, tráqueobronquiales y vulvares.

Tabla 13. Variantes extrauterinas con afectación multiorgánica.

1.3.11 CALIDAD DE VIDA

Diferentes estudios demuestran el profundo impacto de los fibromas uterinos en la calidad de vida de las mujeres (147,237).

Es sorprendente la poca investigación existente en el área de medición de la calidad de vida de las mujeres con leiomiomas, tanto en el desarrollo y la evaluación de los síntomas como en la valoración de los resultados del tratamiento para las pacientes con esta patología.

La calidad de vida se ve afectada no sólo por la clínica derivada de los miomas, sino también por consideraciones sociales y emocionales, como la capacidad de mantener la fertilidad. Los leiomiomas uterinos tienen consecuencias claras sobre el gasto sanitario, la productividad en el puesto de trabajo, la angustia debido al dolor, la actividad física, la vida familiar y el tiempo de ocio.

1.4 DIAGNÓSTICO

1.4.1 EXPLORACIÓN GINECOLÓGICA

La herramienta básica en la sospecha diagnóstica del útero miomatoso en la clínica sigue siendo el tacto bimanual, que es capaz de detectar los miomas de cierto tamaño que distorsionan el contorno uterino. La exploración uterina es tan válida como la ecografía para la estimación del tamaño uterino. Harb y cols. encuentran una correlación lineal fuerte entre el tamaño uterino y el peso de la pieza quirúrgica una vez realizada la histerectomía ($r=0,76$; $P<0,0001$) (238) . Una exploración ginecológica completa de un útero miomatoso debería determinar las siguientes características:

- Tamaño del útero en semanas.
- Contorno irregular.
- Dolor a palpación uterina.
- Movilidad del útero en la pelvis.
- Consistencia duro-elástica de las tumoraciones.

Sin embargo, la existencia de miomas de menor tamaño, de miomas intramurales que no deforman el contorno uterino, la necesidad de determinar el número y posición de los fibromas o el diagnóstico diferencial con masas anexiales hacen que sea necesario en estas pacientes la complementación de la exploración con alguna prueba de imagen.

1.4.2 ECOGRAFÍA 2D

CAPACIDAD DIAGNÓSTICA

La ecografía bidimensional es, por su accesibilidad, inocuidad y coste - efectividad, la prueba diagnóstica de primer nivel en el diagnóstico del útero miomatoso.

Cuando se comparan la vía abdominal con la vía transvaginal para el diagnóstico de masas uterinas, y de los miomas uterinos en concreto, la vía transvaginal es superior a la primera en cuanto a capacidad diagnóstica. La siguiente tabla refleja las diferencias de ambos abordajes:

	VÍA ABDOMINAL	VÍA TRANSVAGINAL
SENSIBILIDAD	88,9%	94,9%
ESPECIFICIDAD	88,6%	91,4%
VALOR PREDICTIVO POSITIVO	80,0%	85,0%
VALOR PREDICTIVO NEGATIVO	93,9%	97,0%
PRECISIÓN DIAGNÓSTICA	88,7%	92,5%

Tabla 14. Capacidad diagnóstica para miomas de la ecografía vía abdominal vs. vía transvaginal. Dipi y cols. (239)

Sin embargo, con frecuencia se han de asociar las dos vías para un diagnóstico preciso del útero miomatoso.

La vía abdominal aumenta la amplitud del campo de visión, la profundidad de la penetración del ultrasonido, supone más flexibilidad en la movilidad del transductor y permite observar otros órganos de interés como el riñón o la vejiga. Es más efectiva que la vía vaginal en el diagnóstico de grandes miomas o de miomas subserosos que se proyectan a la cavidad abdominal (240).

La vía TV posee mejor resolución puesto que el transductor se sitúa más próximo al útero y optimiza la visualización de la línea endometrial, lo que mejora en mucho el diagnóstico de miomas submucosos. No precisa vejiga llena durante la técnica y la imagen se ve menos afectada por la obesidad, la posición uterina o la interposición gaseosa. Es capaz de diagnosticar nódulos de 4-5mm. Tiene una aceptable variabilidad interobservador en la medición de las dimensiones uterinas y del grosor endometrial (241). Su capacidad diagnóstica presenta dos grandes limitaciones: los úteros voluminosos y los miomas múltiples, que producen sombras acústicas. Duelhom y cols. llevan a cabo un estudio prospectivo doble ciego sobre 106 mujeres que van a ser sometidas a histerectomía por útero miomatoso a las que se les realiza RNM y ECOTV, detectándose por imagen un total de 257 miomas. Encuentran que la ECOTV tiene una alta sensibilidad y especificidad para la correcta valoración del número, tamaño y localización de miomas (S=99%, E=91%), pero la capacidad de la correcta detección de estos tumores caía cuando el volumen uterino superaba los 225

ml y era realmente pobre para valorar úteros con volúmenes por encima de los 375 ml. Del mismo modo, hallaban que cuando el número de miomas era superior a 4, la capacidad diagnóstica de los ultrasonidos caía drásticamente (242).

Mediante la infusión de suero salino intracavitario (sonohisterografía) se puede mejorar la caracterización y diagnóstico de los miomas submucosos. De nuevo el equipo de trabajo de Dueholm lleva a cabo un estudio prospectivo que valora mediante RNM, ECOTV, SHG e histeroscopia la cavidad uterina de 108 mujeres que van a ser intervenidas mediante histerectomía por útero miomatoso. La SHG supone un aumento en la capacidad diagnóstica de los miomas submucosos respecto a la ECOTV. Los resultados del trabajo se resumen en esta tabla:

	S	E	VPP	VPN
ECOTV	83	90	74	94
SHG	90	89	77	96

Tabla 15. Capacidad diagnóstica en la detección de miomas submucosos en la ECOTV y SHG. Dueholm y cols. (243)

La calcificación en un fibroma en general, implica que se ha necrosado. Estas calcificaciones se pueden ver en la radiografía simple como calcificaciones "palomitas de maíz" en la pelvis. En la ecografía, las calcificaciones pueden aparecer como grumos o calcificaciones llanta similar dentro de una masa (imagen 3). A veces sólo la calcificación se ve, y no el componente de tejido blando. En general, si se compara con un sonograma pre-necrosis, el tamaño del fibroma será más pequeño una vez que se calcifica.

TÉRMINOS Y DEFINICIONES EN LA VALORACIÓN DE LAS MASAS MIOMETRIALES MEDIANTE ECOGRAFÍA 2D

Desde hace algún tiempo existen directrices y términos estandarizados acerca de cómo han de ser valoradas mediante ECOTV las masas anexiales o la patología endometrial, emitidos por la IOTA y la IETA, respectivamente. Estas pautas comunes no se habían establecido para el diagnóstico de la patología miometrial hasta que en 2015 un panel de expertos entre los que se encuentran miembros de la IOTA, IETA y ESGE, ecografistas, especialistas en esterilidad, histeroscopistas, ginecólogos generalistas e investigadores clínicos elabora un documento de consenso para sistematizar la evaluación ecográfica del miometrio.

Generalidades

Un examen ecográfico del miometrio con ecografía 2D debería iniciarse con un barrido del útero en 2 planos perpendiculares. Se debería realizar una presión suave contra el mismo para evaluar los cambios de consistencia, si los hubiera. En un corte transversal, deberían verse las arterias y venas arcuatas próximas a la superficie libre del útero. La zona de conjunción o interfase endometrio-miometrial se visualiza en ecografía como un halo hipoecogénico subendometrial.

Medida del útero, valoración de su forma y contorno

Si el objetivo principal del examen ecográfico es el estudio del miometrio, debería excluirse el cérvix para el cálculo del volumen uterino. Si se trata de un estudio preoperatorio, donde se requiere conocer la longitud total del útero debería incluirse el cérvix en la medida longitudinal.

La longitud del cuerpo (d_1) es la suma de la longitud del fondo uterino y de la cavidad endometrial (medida desde su extremo fúndico hasta el orificio cervical interno; estas dos medidas deberían tomarse por separado en un corte longitudinal, al igual que el diámetro anteroposterior (d_2). El diámetro transversal (d_3) debería tomarse en un corte transversal. El volumen uterino se puede calcular aplicando la fórmula del elipsoide prolato a los 3 diámetros obtenidos en ECO2D (Volumen= $d_1 \times d_2 \times d_3 \times 0,523$).

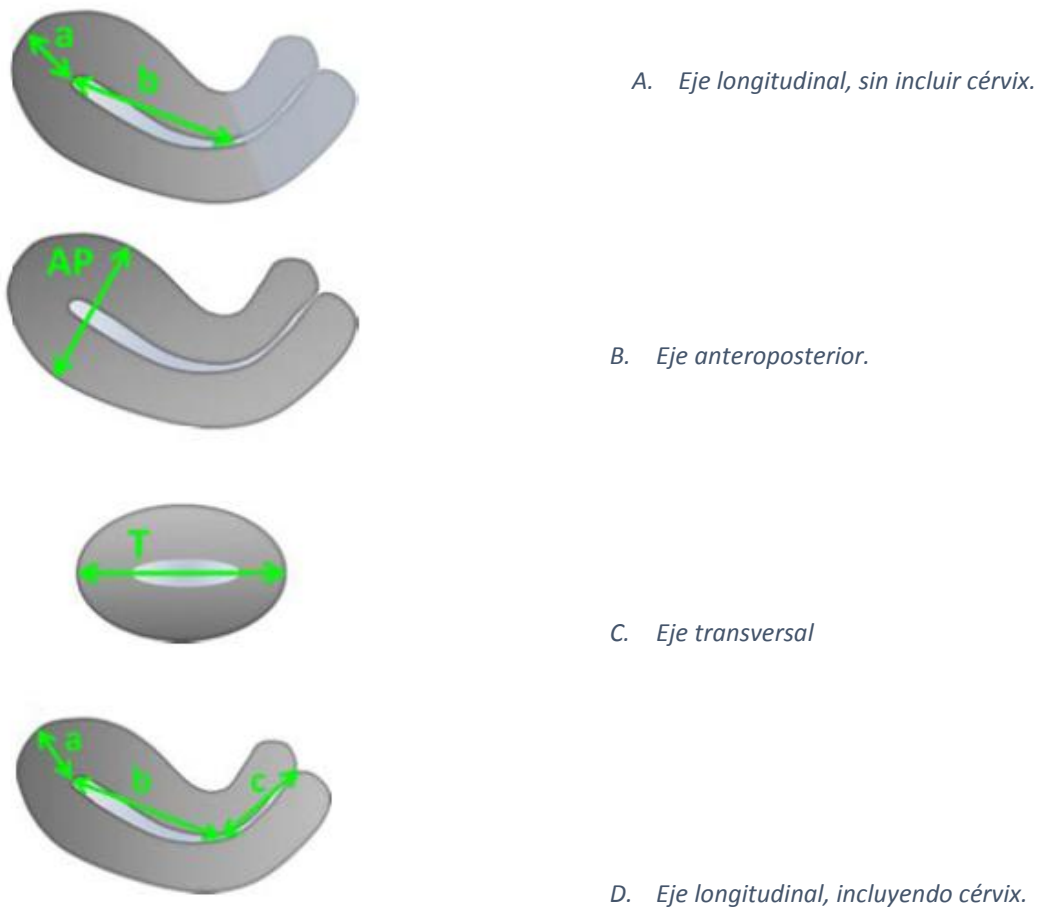
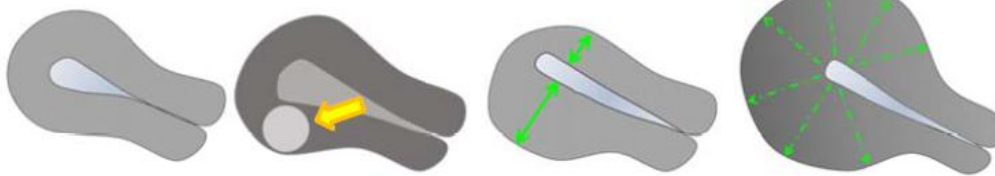


Figura 4. Medición del útero en sus ejes anteroposterior, transversal y longitudinal. Van den Bosch y cols. (244).

Se debería caracterizar el contorno uterino como regular o irregular.

Contorno uterino regular



Contorno uterino irregular

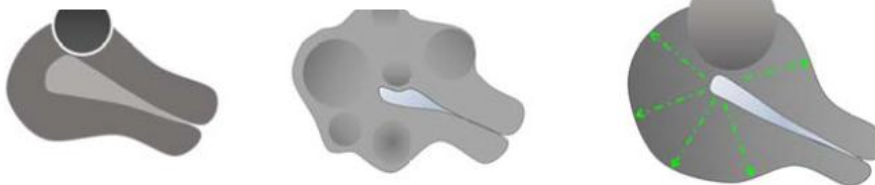
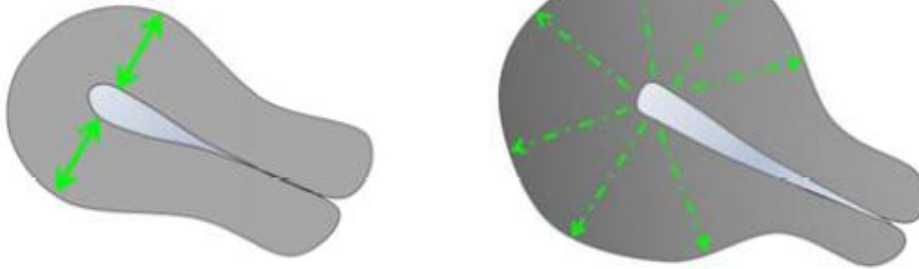


Figura 5. Tipos de contornos uterinos. Van den Bosch y cols. (244).

Las paredes uterinas anterior y posterior se han de medir en un plano sagital, de manera perpendicular al endometrio, desde la serosa y deberían incluir la zona de conjunción, pero no el endometrio. Un ratio entre pared anterior y posterior de 1, significa simetría de paredes. Se pueden medirse las paredes en un corte transversal si fuera necesario.

Paredes simétricas



Paredes asimétricas

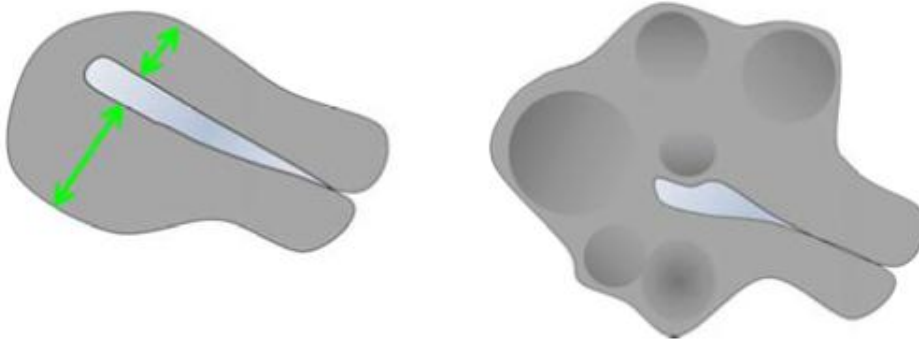


Figura 6. Simetría de paredes uterinas. Van den Bosch y cols.(244).

Zona de conjunción

La técnica de elección para valorar la zona de conjunción es la ecografía 3D. La evaluación de esta estructura no aporta datos que ayuden en el manejo de la patología miometrial en la práctica clínica y normalmente se utiliza en trabajos de investigación.

Vascularización uterina

En general es preferible utilizar el Power Doppler al Doppler direccional (Doppler color), puesto que permite una mejor detección de vasos de pequeño calibre y flujo lento. La magnificación sobre el área a estudio y los settings del aparato deben estar ajustados para conseguir la mayor sensibilidad y la ganancia de Doppler debe reducirse hasta que desaparezcan todos los artefactos. Normalmente se requiere que los settings del ecógrafo permitan la detección de velocidades de flujo de 3-9 cm/segundo.

En un útero normal, las arterias arcuatas se visualizan cercanas a la serosa uterina y discurriendo paralelas a ésta, mientras que las arterias radiales son perpendiculares a aquéllas y atraviesan el espesor miometrial.

El patrón vascular uterino puede ser definido como uniforme o no uniforme.

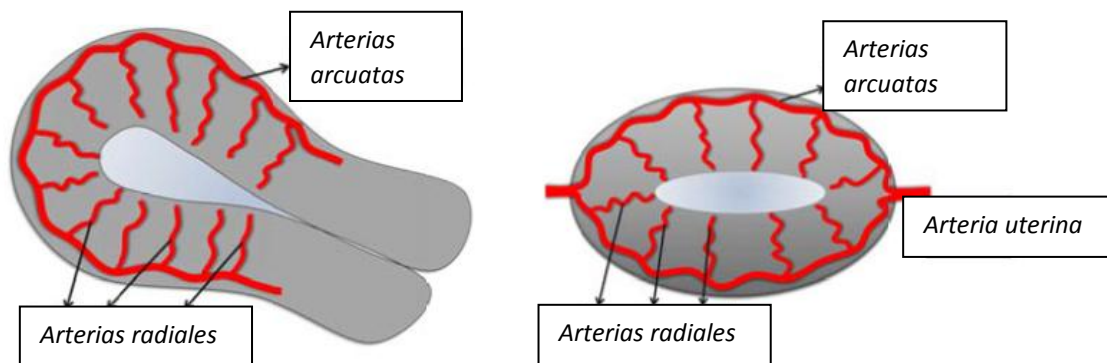


Figura 7. Vascularización normal del miometrio. Van den Bosch y cols. (244)

Descripción de patología miometrial

Se debería informar acerca de la ecogenicidad global del útero: homogénea o heterogénea y se debería detallar la causa de la heterogeneidad (quistes, sombras, calcificaciones etc.).

Las lesiones miometriales pueden ser circunscritas (miomas) o difusas (adenomiosis).

De cada una de las lesiones debería especificarse localización (fúndica, anterior o posterior), posición (clasificación de la FIGO 0-7) y tamaño (midiendo los 3 diámetros ortogonales) si es posible. Si la lesión afecta a todo el miometrio será definida como global.

Deben describirse la distancia de la lesión a la superficie libre del útero y al endometrio.

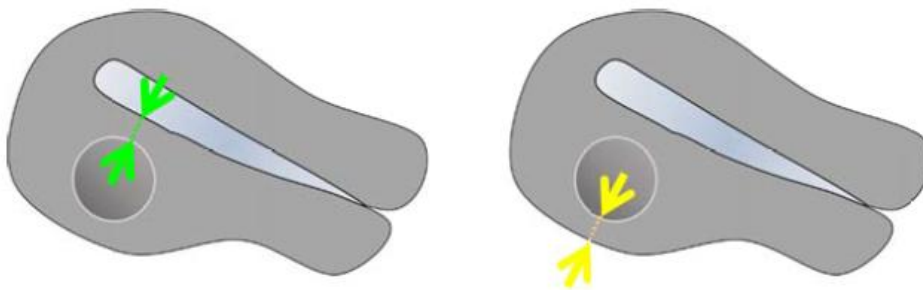


Figura 8. Distancia de la lesión a la serosa y a la línea endometrial. Van den Bosch y cols. (244)

Asimismo, también el tipo de sombra del haz de ultrasonido debe quedar reflejada en el informe.



Sombras marginales

Sombras intralesionales

Figura 9. Tipo de sombra de la lesión. Van den Boscch y cols. (244)

Los quistes miometriales pueden ser hipocogénicos, tener aspecto de vidrio esmerilado o ecomixtos. Pueden estar rodeados de un halo hiperecogénico o no. Pueden ser lesiones únicas o estar agrupadas. La sombra en forma de abanico (líneas hipocogénicas alternando con líneas hiperecogénicas) puede deberse a la superposición de múltiples formaciones microquísticas.

Las formaciones hiperecogénicas en el seno miometrial pueden estar bien o mal definidas y deberían diferenciarse de los puntos hiperecogénicos de la región subendometrial.

La interfase miometrio-endometrial puede estar interrumpida por líneas hiperecogénicas subendometriales que se continúan con el endometrio o por islotes subendometriales, que deberían distinguirse de los puntos hiperecogénicos subendometriales.

El patrón vascular de una lesión en el espesor del miometrio puede ser: periférica, intralesional o tener ambos patrones a la vez.

Algunas lesiones pueden interrumpir la vascularización uterina normal y otras pueden presentar vascularización translesional, es decir, la vascularización uterina las atraviesa, lo que ecográficamente se visualiza como vasos perpendiculares al endometrio que cruzan la lesión.

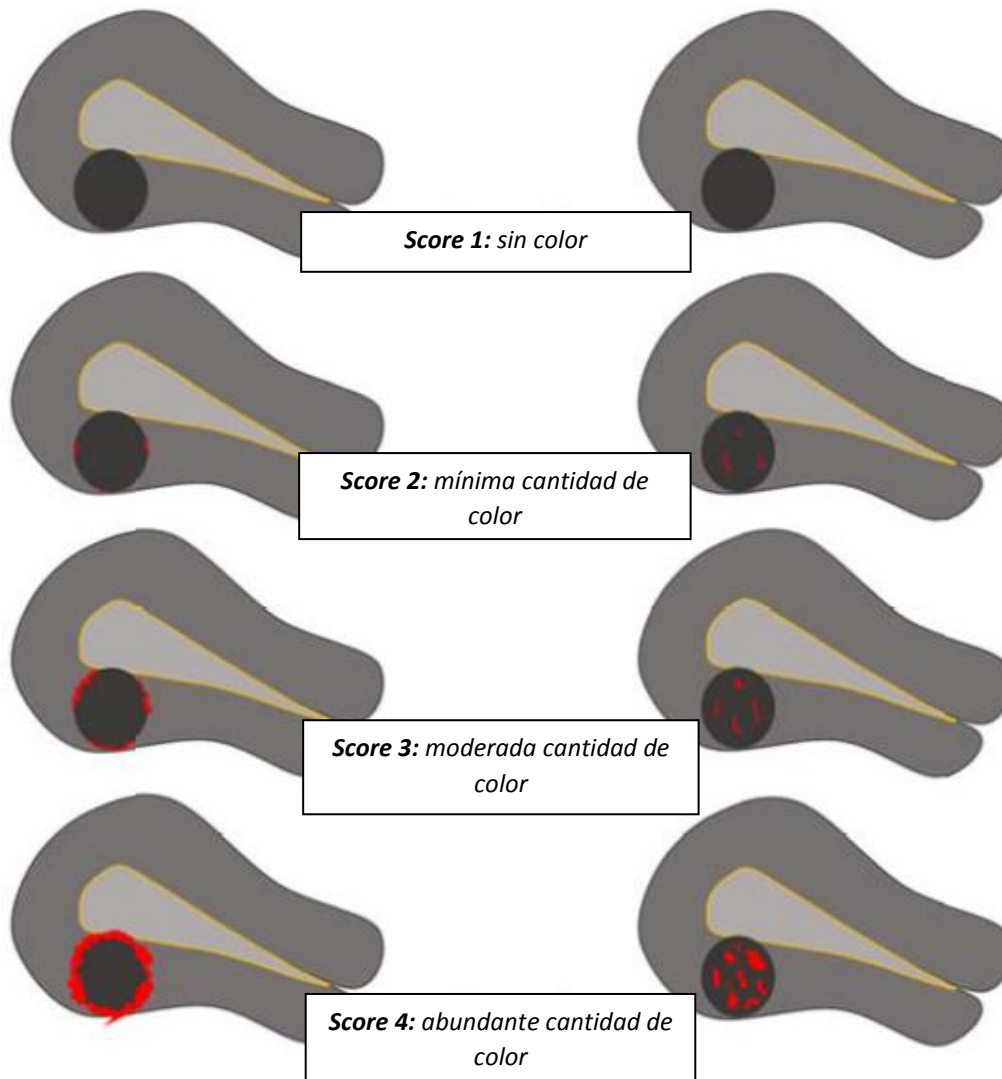


Figura 10. Patrones vasculares de las lesiones miometriales. Van den Bosch y cols. (244).

Para cuantificar la vascularización de la lesión se puede utilizar una escala subjetiva de color, otorgando un 1 a las lesiones sin vascularización y 4 a las lesiones con vascularización abundante. Este score se debe basar en la estimación subjetiva del porcentaje que supone la vascularización de la lesión sobre el total del componente sólido y la tonalidad del color.

Vascularización periférica

Vascularización intralesional



Aspecto ecográfico del mioma

En ecografía 2D un mioma típico se aprecia como una lesión redondeada, circunscrita en el espesor del miometrio o unido a éste, que con frecuencia presenta sombras sónicas en su borde o en forma de abanico en su interior. Son lesiones de ecogenicidad variable, aunque con frecuencia suelen presentar áreas hiperecogénicas en el interior. Con power Doppler se evidencia una vascularización circunferencial periférica. El aspecto sónico de un mioma puede variar según la proporción de CML y MEC del mismo. Los miomas que no reúnen estas condiciones se denominan “miomas ecográficamente atípicos”.

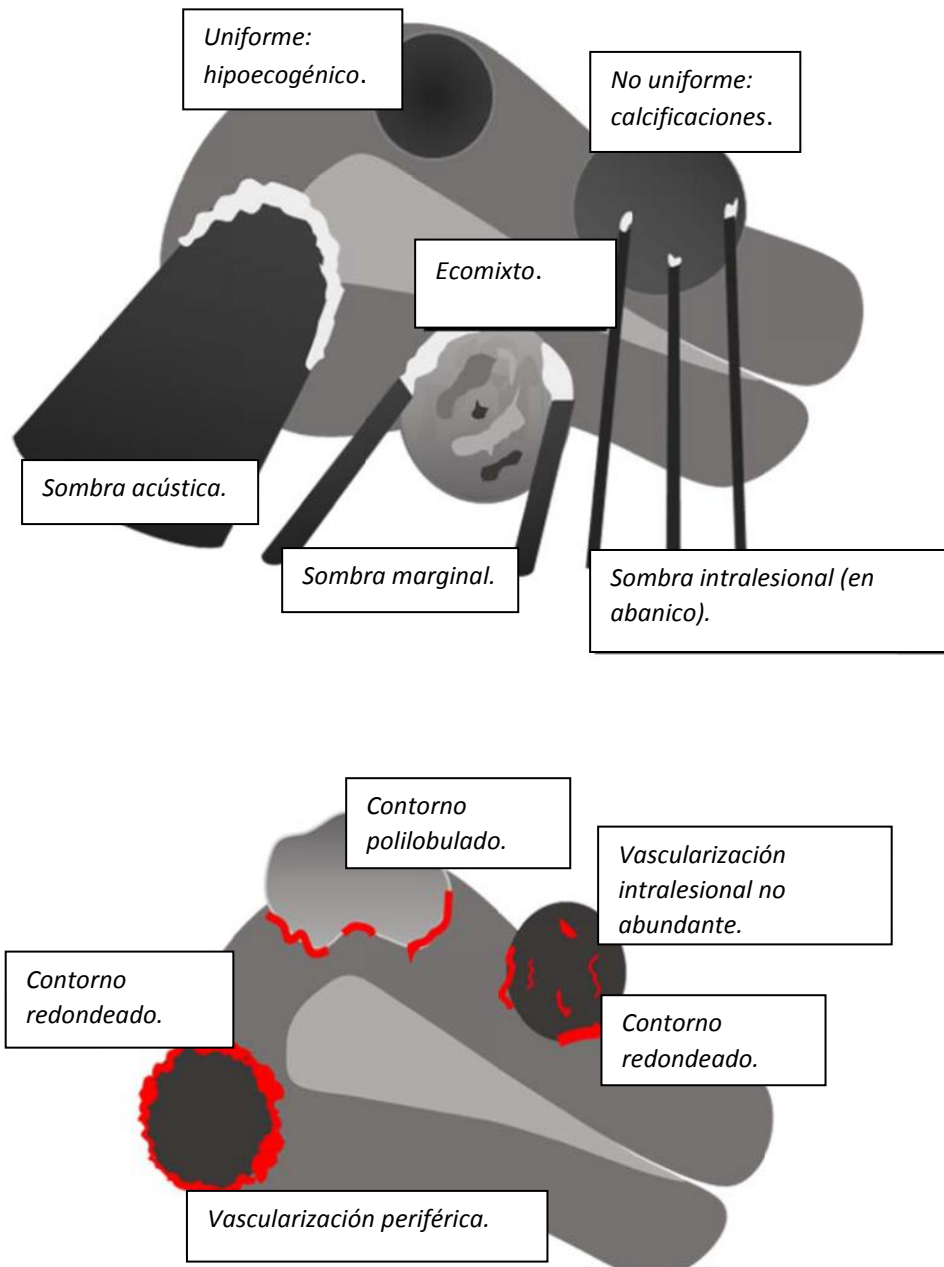


Figura 11. Imagen ecográfica de un mioma típico. Van den Bosch y cols. (244)

Diagnóstico diferencial ecográfico del mioma

La entidad miometrial con la que fundamentalmente debe establecerse un diagnóstico diferencial es la adenomiosis. La adenomiosis es una condición caracterizada por la presencia de glándulas o estroma endometriales en el espesor miometrial.

Puede presentarse en la ecografía como una enfermedad difusa o focal, siendo ésta última la que más puede asemejarse a un mioma. De manera ocasional, puede aparecer como un quiste adenomiótico.

Las características ecográficas diferenciales entre mioma y adenomiosis quedan reflejadas en la siguiente tabla:

CARACTERÍSTICA	MIOMA	ADENOMIOSIS
ÚTERO		
Contorno uterino	Regular o irregular.	Globuloso.
Simetría de las paredes uterinas	Asimétricas si hay lesiones bien definidas.	Asimetría anteroposterior.
LESIÓN		
Límites	Circunscritos.	Mal definidos (el adenomioma puede estar bien definido).
Forma	Redondo, ovalado, polilobulado.	Mal definida.
Contorno	Sutil.	Mal definido.
Halo	Hipo o hiperecogénico.	Sin halo.
Sombra acústica	Sombras periféricas. Sombras internas en abanico.	No sombras periféricas. Sombras internas en abanico.
Ecogenicidad	Uniforme. (hipo/iso/hiperecogénicos). No uniforme (ecomixta).	No uniforme (ecomixta, quistes, islotes hiperecogénicos, líneas e islotes subendometriales).
Vascularización	Periférica circunferencial.	Translesional.
ZONA DE CONJUNCIÓN		
Grosor, regularidad	Normal, regular. En ocasiones no visible.	Engrosada, irregular o mal definida.
Interrupción	Interrumpida o comprimida en lesiones tipo 1-3 de la FIGO.	Interrumpida, incluso en ausencia de lesión adyacente.

Tabla 16. Diagnóstico diferencial entre miomas y adenomiosis. Van der Bosch y cols. (244)

La ecografía 2D es insuficiente para establecer un diagnóstico diferencial entre miomas y sarcomas uterinos. La imagen ecográfica característica del sarcoma uterino es la de una masa miometrial, única y de tamaño medio o grande. Puede ser indistinguible de la imagen que ofrece un mioma o puede presentar vascularización irregular, con contorno mal limitado y zonas eonegativas debidas a la necrosis intratumoral.

RESUMEN DE LA DESCRIPCIÓN DE LA PATOLOGÍA MIOMETRIAL

CARACTERÍSTICA A DESCRIBIR	DESCRIPCIÓN
CUERPO UTERINO <i>(incluir longitud cervical si se precisa valoración de la longitud total del útero, p.ej. estudio preoperatorio)</i>	Longitud (d ₁), diámetro anteroposterior (d ₂) y diámetro transverso (d ₃). Volumen=d ₁ x d ₂ x d ₃ x 0,523
Paredes uterinas	Simétricas/asimétricas.
Ecogenicidad global	Homogéneo/heterogéneo.
LESIONES MIOMETRIALES	
Número	1, 2, 3 o estimación en caso de >4.
Localización	Localización de la lesión más grande o con mayor relevancia clínica: anterior, posterior, fúndica, lateral derecha, lateral izquierda, global.
Posición <i>(En el caso de lesiones bien circunscritas)</i>	Posición de la lesión más grande o de mayor relevancia clínica: CLASIFICACIÓN FIGO 1-7.
Tamaño	Diámetro máximo de la lesión más grande o de mayor relevancia clínica.
Sombra acústica	Márgenes de la sombra Presentes/Ausentes
	Sombras internas Presentes/Ausentes
	Sombra en abanico Presentes/Ausentes
Quistes	Presentes/Ausentes
Islotes hiperecogénicos	Presentes/Ausentes
Líneas y acúmulos	Presentes/Ausentes
INTERFASE ENDOMETRIO-MIOMETRIAL	Regular/Mal definida
VASCULARIZACIÓN MIOMETRIAL	
Patrón vascular global del útero	Uniforme/No uniforme
Cantidad de color en una lesión	(1) Sin color, (2) Mínimo color, (3) Color moderado, (4) Color abundante.

Tabla 17. Resumen de las características ecográficas a describir en patología miometrial. Van den Bosch (244).

1.4.3 ECOGRAFÍA 3D

BASES DE LA ECOGRAFÍA 3D

La ecografía 3D es una técnica basada en la generación de volúmenes reconstruidos a partir de imágenes ecográficas en 2D tomadas de manera consecutiva para reconstruirlas posteriormente mediante un software y formar una imagen en las tres dimensiones del espacio. Por lo tanto, con esta tecnología se pueden obtener imágenes de un órgano o de una ROI en cualquier plano del espacio, se pueden almacenar estos volúmenes para posteriormente ser reevaluados por el mismo u otros profesionales sin necesidad de la presencia del paciente, navegar a través de ellos (navegación multiplanar), calcular volúmenes de lesiones u órganos y con la herramienta de power Doppler, realizar una estimación de la vascularización de esa ROI (245).

Los ecógrafos 3D en la actualidad emplean en su mayoría el método automático de adquisición de las imágenes, esto es, el transductor del ultrasonido realiza un barrido que genera múltiples imágenes 2D sobre la ROI sin que el ecografista tenga que realizar ningún movimiento con la sonda. La velocidad y el ángulo de barrido son parámetros que puede modificar el explorador de tal manera que una imagen tendrá tanta más resolución cuanto menores sean el ángulo y la velocidad de barrido. El conjunto de imágenes obtenidas y reconstruidas se denomina “volumen” y cada una de las unidades cúbicas que lo componen es un “voxel”(246).

Las imágenes generadas de esta manera pueden ser almacenadas y posteriormente evaluadas por el software del equipo en varios formatos:

- *Modo superficie:* evalúa la superficie del órgano a estudiar dentro de la ROI.
- *Modo multiplanar:* permite el desplazamiento del observador por el interior del volumen tridimensional en los tres ejes del espacio.

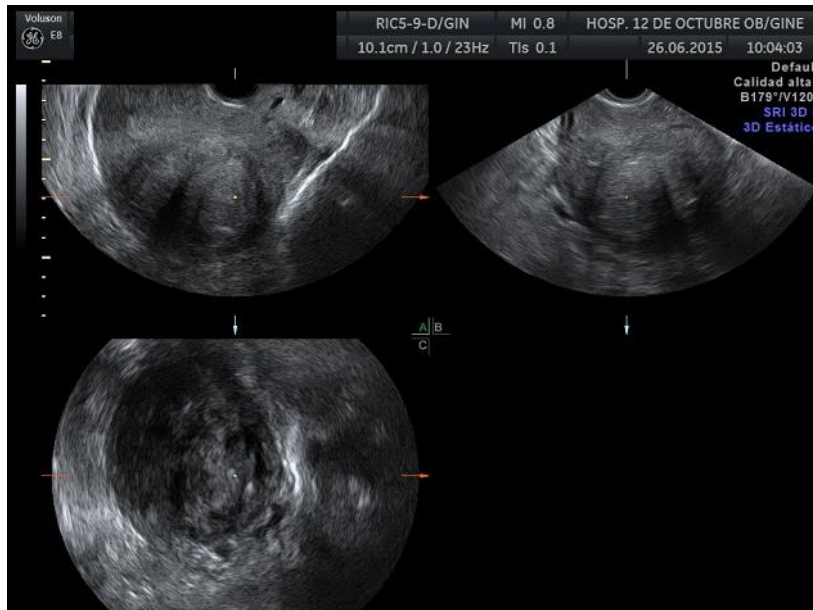


Figura 12. Modo multiplanar en mioma uterino.

- **Modo VOCAL:** permite el cálculo de volúmenes de las lesiones u órganos evaluados. Este modo se fundamenta en el uso de trazados de la ROI sobre un plano mediante sucesivas rotaciones lo que permite una reconstrucción 3D de la ROI. El uso concomitante del power Doppler y la función histograma permite reconstruir de manera tridimensional la red vascular de la ROI y calcular varios índices que definan la vascularización de una manera más objetiva:
 1. **Índice de vascularización (VI):** es la proporción de voxels de color respecto al total de voxels del volumen. Se expresa como tanto por cien. Estima el número de vasos de la región a estudio.
 2. **Índice de flujo (FI):** es la intensidad media de todos los voxels de color en una escala de 0 a 100. Evalúa la intensidad del flujo sanguíneo en el momento de la medición.
 3. **Índice de vascularización flujo (VFI):** es el resultado de multiplicar VI y FI y dividirlo por 100. Estima tanto la densidad de la vascularización como la intensidad del flujo (247).

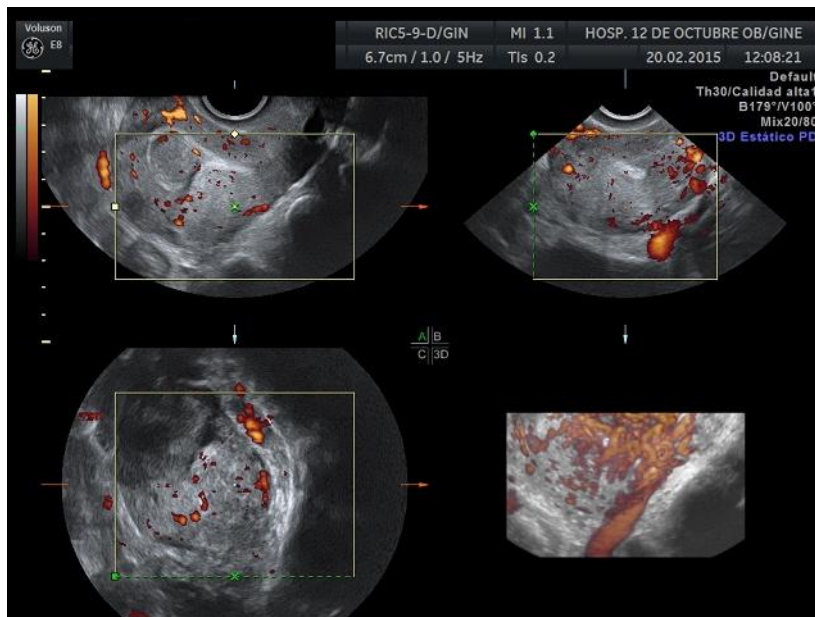


Figura 13. Uso del VOCAL y power Doppler en un mioma uterino.

VALIDEZ DE LA ECOGRAFÍA 3D

Varios son los autores que han demostrado la validez de la ecografía 3D en la estimación de los volúmenes. El grupo de Yaman lleva a cabo un estudio prospectivo en el que comparan el volumen uterino medido por ecografía 2D mediante la fórmula del elipsoide prolato ($V = \text{diámetro longitudinal} \times \text{diámetro transversal} \times \text{diámetro anteroposterior} \times 0,5236$), el volumen uterino calculado mediante el análisis de los volúmenes mediante el método VOCAL de la ecografía 3D y el volumen real del útero tras histerectomía calculado a partir del volumen del agua desalojada tras introducir la pieza en un recipiente con agua. Encontraron que el cálculo del volumen uterino mediante ecografía 2D y 3D tenía correlación fuerte y positiva con el volumen real de la pieza de histerectomía, pero que esta correlación era mayor en el caso de los volúmenes calculados mediante ecografía 3D, especialmente para volúmenes uterinos mayores de 100 ml (248).

1.4.4 HISTEROSCOPIA DIAGNÓSTICA

La histeroscopia como prueba diagnóstica es relevante en la valoración del componente intracavitario de los leiomiomas, junto a la ecografía transvaginal y la sonohisterografía (249,250) y es terapéutica en muchos de los miomas submucosos. Es, por tanto, diagnóstica de la presencia de miomas submucosos sospechados por ecografía y evalúa la resecabilidad de los mismos según su penetración en el miometrio. En un intento de establecer de forma prequirúrgica la probabilidad de

resección del mioma por histeroscopia, se han ideado varias clasificaciones, siendo la de mayor aceptación la STEPW o Lasmar (251), que se basa en puntuaciones que pronostican la dificultad de la extirpación histeroscópica del mioma.

La *Clasificación STEPW* tiene en cuenta los siguientes factores:

- *Tamaño (Size)*: Es el diámetro más grande del mioma obtenido por cualquier método de imagen. Cuando el mioma mide 2 cm o menos, el score es 0; si mide 2.1-5cm, el score es 1; si mide más de 5 cm, el score es 2.
- *Topografía*: Se refiere a dónde está situado el mioma en el útero. Si está en el tercio inferior, el score es 0; si está en el tercio superior, el score es 1.
- *Extensión de la base del mioma*: Cuando el mioma cubre una tercera parte o menos de la pared, el score es 0; si la base ocupa entre un tercio y dos tercios de la pared, el score es 1; cuando la base afecta a más de dos tercios de la pared, el score es 2.
- *Penetración del mioma en el miometrio*: Si el mioma está completamente dentro de la cavidad uterina, el score es 0; si tiene la mayor parte dentro de la cavidad uterina, el score es 1; si la mayor parte del mioma está en el miometrio, el score es 2.
- *Pared (Wall)*: Cuando el mioma está en la pared lateral se añade un punto extra al score.

	PENETRACIÓN	EXTENSIÓN DE LA BASE	TAMAÑO (cm)	TOPOGRAFÍA	AFECTACIÓN DE PARED
0	0	<1/3	<2	Tercio inferior	
1	<50%	1/3 -2/3	<2-5	Tercio medio	+1
2	>50%	> 2/3	>5	Tercio superior	
PUNTUACIÓN	+	+	+	+	

Tabla 18. Puntuación de la escala STEPW. Lasmar y cols. (251)

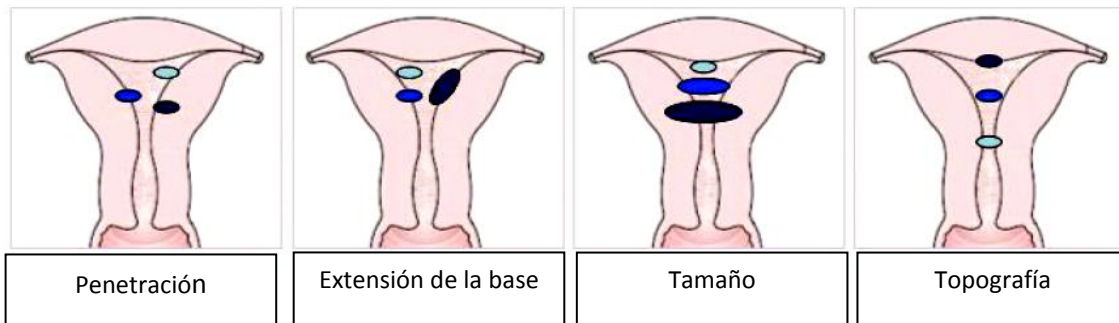


Figura 14. Representación de los ítems de puntuación de la escala STEPW. Lasmar y cols. (251)

SCORE	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 aGnRh. Considerar miomectomía histeroscópica en dos pasos.
7-9	III	Considerar alternativas a la técnica histeroscópica.

Tabla 19. Score de la clasificación STEPW. Laasmar y cols. (251)

El objetivo de esta clasificación es predecir cuándo la extirpación de un mioma submucoso por histeroscopia será parcial o completa.

1.4.5 RESONANCIA NUCLEAR MAGNETICA

La RNM es la mejor técnica para visualizar todos los miomas y la localización de los mismos. Es muy útil en el diagnóstico diferencial del leiomioma, siendo capaz de diferenciarlo de la adenomiosis y del adenomioma, y en la valoración de la posición de los miomas y de la proyección de los miomas submucosos en la cavidad endometrial (252). Quinn y cols. han demostrado que el método planimétrico utilizando imágenes de RNM es superior a otros métodos de cálculo de volumen de miomas con técnicas ecográficas como el uso de la fórmula del elipsoide prolato (253).

La principal limitación de la técnica es el coste, por lo que en la práctica clínica diaria suele reservarse para el diagnóstico diferencial con el sarcoma o para planificar

la técnica quirúrgica en úteros polimiomatosos con relaciones complejas con otros órganos intraabdominales o retroperitoneales (209).

1.5 TRATAMIENTO DE LOS MIOMAS.

1.5.1 MANEJO CONSERVADOR

Los miomas asintomáticos pueden normalmente ser seguidos sin realizar ninguna intervención. El tratamiento profiláctico para prevenir futuras complicaciones de los miomas no se recomienda salvo algunas excepciones, como mujeres con miomas submucosos importantes que desean gestación o mujeres que presentan compresión ureteral que cause hidronefrosis moderada o severa (254).

En mujeres sintomáticas, el control de los síntomas (sangrado uterino anormal, dolor o presión) es el objetivo principal del tratamiento, que debe ser individualizado en cada paciente dependiendo de factores como: el tipo y la severidad de los síntomas, el tamaño y el número de miomas, la localización de los mismos, la edad, el deseo genésico y la historia obstétrica de la paciente.

Es necesario disponer de un estudio de imagen inicial para confirmar que la masa pélvica es un mioma y hacer un diagnóstico diferencial con una masa ovárica. No hay evidencia de que el retraso del tratamiento de los miomas sea perjudicial salvo en el caso de mujeres con anemia por SMA en relación con los miomas o hidronefrosis por compresión del uréter por útero miomatoso.

No existen estudios de alta calidad sobre qué tipo de seguimiento debe realizarse en pacientes asintomáticas o que declinan el tratamiento debido a que es imposible predecir el crecimiento futuro de un mioma o la aparición de síntomas. Sin embargo sí hay datos de que los miomas pueden disminuir de tamaño durante el postparto y la menopausia. Aunque no hay estudios randomizados que comparen el tratamiento con la actitud expectante, ésta puede ser una opción razonable en pacientes sin anemia o SMA en mujeres cercanas a la menopausia, porque presentan un tiempo limitado de desarrollo de los síntomas. Si aparece clínica o un aumento del tamaño uterino se procederá a una nueva evaluación y consejo sobre otras opciones de tratamiento (255,256).

1.5.2 TRATAMIENTO MÉDICO

ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINES)

No existen suficientes estudios sobre tratamiento con AINES en la metrorragia relacionada con miomas. Los AINES no parecen reducir la cantidad de sangrado en mujeres con miomas pero pueden ser útiles en esta población para mejorar la dismenorrea (257,258).

ANTIFIBRINOLITICOS

Existe una evidencia limitada sobre un potencial efecto beneficioso del ácido tranexámico en pacientes con SMA secundario a miomas ya que en la actualidad no existe ningún estudio randomizado que compare el uso de antifibrinolíticos con placebo en sangrado abundante únicamente asociado con miomas (259).

A pesar de ello, el ácido tranexámico fue aprobado por la FDA para el tratamiento del sangrado menstrual abundante en 2009. De las mujeres incluidas en el estudio randomizado para probar este medicamento, el 35% tenían miomas (260) lo que avala su uso para el control del sangrado en pacientes con miomas.

ESTRÓGENOS Y GESTÁGENOS

Los tratamientos con anticonceptivos combinados o con solo gestágenos son a menudo el tratamiento de primera línea para pacientes con SMA en mujeres con y sin miomas. Aunque estos tratamientos pueden resolver la hemorragia produciendo una atrofia endometrial, ésta suele ser una solución transitoria y no se ha demostrado que reduzcan el tamaño del mioma.

Una revisión sistemática del 2006 del tratamiento del SMA en mujeres sin patología orgánica sugiere que los tratamientos médicos sólo producen una mejora transitoria de los síntomas y la necesidad de cirugía posterior es elevada (261).

Pocos estudios han investigado los efectos de los anticonceptivos orales combinados o solo gestágenos en el crecimiento de los miomas y la mayoría evalúan estas medicaciones asociadas a análogos GnRH. En ellos se concluye que la utilización de agonistas GnRH con estroprogestágenos no modifica el tamaño uterino, sin embargo, sí parece producirse un aumento en el tamaño de los miomas con el uso de

gestágenos y análogos GnRH (262–264). Un estudio no aleatorizado comparó el tratamiento con estrógenos y gestágenos frente a placebo en mujeres con miomas sintomáticos, encontrando una reducción del sangrado sin apreciarse una diferencia significativa del tamaño uterino en el primer grupo (265). Otro estudio sugiere que sólo las mujeres que utilizaron por primera vez los anticonceptivos antes de los 16 años podrían tener un riesgo más elevado para la aparición de miomas (14).

No hay datos registrados sobre el tratamiento con anticonceptivos transdérmicos o vaginales, sin embargo con la administración vaginal el útero recibe una dosis más alta de fármaco, lo que podría afectar a la respuesta de los miomas.

Los estudios con gestágenos en el tratamiento de los miomas han mostrado resultados dispares (266–268) en relación a la disminución de tamaño de los úteros miomatosos.

AGONISTAS DE LA HORMONA LIBERADORA DE GONADOTROPINAS (aGnRH)

Constituyen el tratamiento médico de referencia para los miomas. Inicialmente producen un aumento de gonadotropinas (efecto *flare up*) seguido de un estado de hipogonadismo por desensibilización. Esto da lugar a amenorrea, mejora de la anemia y a una significativa reducción del tamaño de los miomas (entre el 30 y 60%) (262–264,269)

Con todo, los beneficios de los aGnRH se ven limitados por sus efectos secundarios que incluyen sofocos, alteraciones del sueño, sequedad vaginal, depresión y pérdida de masa ósea después de un uso prolongado (mayor de 12 meses). Además, al interrumpir el tratamiento, los miomas tienden a crecer de nuevo transcurridos varios meses (270,271). Se han estudiado varias terapias add-back (entre ellas los gestágenos solos o combinados con estrógenos, la tibolona y el raloxifeno) para intentar reducir estos efectos adversos permitiendo así un uso más prolongado de los aGnRH. El acetato de medroxiprogesterona reduce los efectos vasomotores de los análogos, pero no ha demostrado reducir la pérdida de masa ósea y no previene el aumento de crecimiento de los miomas tras suspender la terapia (272).

Un estudio randomizado compara la terapia add-back con estroprogestágenos a baja dosis y progesterona y encuentra que el volumen uterino fue más reducido en las pacientes con terapia combinada sin encontrar diferencias en el alivio de los

síntomas ni en el aumento del tamaño del mioma tras 6 meses de haber suspendido el tratamiento (263,264).

Existen varios estudios randomizados que muestran la eficacia de la tibolona como terapia adyuvante. El primero compara el tratamiento con acetato de leuprolide y tibolona frente a acetato de leuprolide y placebo durante 6 meses y concluye que la tibolona reduce los efectos vasomotores y reduce la pérdida de masa ósea sin comprometer el efecto del aGnRH aislado. Resultados similares han sido confirmados en otros estudios. Además la tibolona revierte los efectos cognitivos adversos causados por los análogos mejorando la calidad de vida de estas pacientes (nivel de evidencia I) (273–275).

El raloxifeno parece reducir la pérdida de la masa ósea pero no reduce los síntomas causados por los aGnRH aunque parece actuar de forma sinérgica aumentando la disminución del volumen uterino durante el tratamiento.

Son varios los estudios que han documentado la regresión de los miomas como respuesta a los aGnRH y los beneficios de los mismos antes de la cirugía. Lethaby y cols. (276) realizaron una revisión sistemática de 26 estudios controlados aleatorizados que evaluaban el uso de aGnRH en pacientes antes de la histerectomía o miomectomía y concluyeron que incrementaban el hematocrito preoperatorio, reducían el tamaño uterino y de los miomas así como la pérdida de sangre intraoperatoria (nivel de evidencia I).

Por tanto, los aGnRH serían un tratamiento aceptable únicamente en mujeres perimenopáusicas o en el periodo preoperatorio (durante 3 meses) en pacientes con anemia o grandes miomas, teniendo en cuenta que dificultan el plano de clivaje en la cirugía.

ANTAGONISTAS DE LA HORMONA LIBERADORA DE GONADOTROPINAS

Los antagonistas de la GnRH bloquean los receptores hipofisarios y ocasionan una reducción inmediata de la FSH y LH lo que permite una duración breve del tratamiento y de los efectos secundarios relacionados, recuperándose la función hipofisaria al cesar el tratamiento. Los estudios que investigaron los efectos de Ganirelix y Cetrorelix en las mujeres con miomas sintomáticos apreciaron una reducción global en el mioma y en el tamaño uterino (277,278). Se requieren más

estudios para investigar el comportamiento de los miomas tras suspender el tratamiento y para evaluar su uso preoperatorio. Serían necesarios también ECAs comparando la respuesta de los miomas a análogos y antagonistas.

MODULADORES SELECTIVOS DE LOS RECEPTORES DE ESTROGENOS (SERM)

Son moléculas no esteroideas que se unen al receptor estrogénico y ejercen sobre él efectos agonistas o antagonistas dependiendo del tejido diana. El raloxifeno a una dosis de 60 mg/día reduce el volumen de los miomas en mujeres posmenopáusicas. En mujeres premenopáusicas, incluso con dosis superiores (180 mg/día), los resultados no fueron muy prometedores. En la actualidad no existe suficiente evidencia para recomendar el uso de raloxifeno en mujeres premenopáusicas en el tratamiento de los miomas (58).

El TMX tiene efectos adversos inaceptables para ser usado como tratamiento en estas pacientes.

INHIBIDORES DE LA AROMATASA (IA)

Los inhibidores de la aromatasa bloquean la síntesis ovárica de estrógenos de forma directa, produciendo con rapidez un estado hipoestrogénico. Los niveles séricos de estrógenos se reducen después de un día de tratamiento. Los miomas sobreexpresan aromatasa por lo que estos fármacos pueden inhibir esta producción hormonal local.

Únicamente pequeñas series y un estudio randomizado que incluyó a 70 pacientes premenopáusicas con miomas han descrito la disminución del volumen de los miomas y de la clínica asociada a los mismos (279).

Aunque estos agentes tienen menos efectos secundarios que muchas terapias hormonales, se requieren más estudios para establecer la duración de la respuesta, los riesgos y el coste-efectividad.

MODULADORES SELECTIVOS DE LOS RECEPTORES DE PROGESTERONA (SPRM)

MIFEPRISTONA (RU-486)

Es un antagonista con alta afinidad por los receptores de progesterona que se han identificado en los miomas en concentraciones más altas que en el miometrio

circundante. Es un fármaco que se usa en dosis de 200-800 mg para finalizar la gestación.

En 2002 aparecen los primeros estudios que usan la mifepristona en dosis de 12.5 a 50 mg/día y publican reducción del tamaño de los miomas de entre un 40 a 50% y una elevada prevalencia de amenorrea. Los efectos secundarios más frecuentes son las crisis vasomotoras (270). Estos resultados fueron corroborados un año después con dosis de mifepristona de 5 a 10 mg/día durante 6 meses. Los efectos adversos fueron síntomas vasomotores e hiperplasia endometrial simple en un 28% de las pacientes sin referir afectación de la densidad mineral ósea (280). Una revisión sistemática de 6 ensayos clínicos con mifepristona para el tratamiento de los miomas sintomáticos demostró que la administración diaria de ésta resultaba en una reducción significativa del volumen medio de los miomas (26-74%) y del volumen uterino, una disminución de hasta un 75% de los síntomas derivados de los miomas (menorragia, dismenorrea y presión pélvica) y un 91% de amenorrea. No existió correlación entre la dosis de mifepristona y la respuesta de los miomas. Los efectos adversos incluyeron sofocos (sin relación con la dosis), elevación de las enzimas hepáticas e hiperplasia endometrial. Cabe destacar que los estudios analizados utilizaban muestras pequeñas, eran heterogéneos y no controlados (281). Un estudio randomizado en 2008 y otro en 2012 por el mismo grupo concluyen que con dosis de mifepristona de 2,5 mg/día se obtienen los mismos resultados en reducción del volumen del mioma que con dosis de 5 mg. La dosis de 5mg se asoció, sin embargo, a un incremento superior del nivel de hemoglobina y mejor respuesta clínica frente a la dosis de 2,5 mg. En el segundo de los estudios se demostró que administrando el tratamiento durante 6 meses existía una mejora de la clínica de hasta un año en un alto porcentaje de las pacientes (282,283)(Nivel de evidencia I). La hiperplasia endometrial puede limitar el uso a largo plazo de esta medicación. Se necesitan más estudios con periodos de tratamiento y seguimiento más largos y en comparación directa con aGnRH.

ASOPRINIL (J-867)

Se trata de un SPRM. Estos compuestos presentan una actividad agonista y antagonista, con un alto grado de especificidad por el receptor de la progesterona y selectividad tisular. Los estudios en fase I establecieron que el asoprisnil inducía una

supresión reversible de la menstruación, sin efectos en la ovulación, sin cambios en los niveles de estrógenos y sin sangrado por disrupción. Los estudios en fase II, multicéntricos, doble ciego, controlados con placebo, comparaban la seguridad y eficacia de 3 dosis (5, 10 y 25 mg/día) en 129 mujeres en 12 semanas, concluyendo que asoprisnil reducía el volumen de los miomas y la metrorragia de una forma dosis-dependiente. La dosis de 25 mg/día se acompañó de una tasa de amenorrea del 83%. Todas las dosis de tratamiento fueron bien toleradas (284). Los estudios clínicos iniciales sugieren que el aumento del grosor endometrial parece ser uno de los principales efectos secundarios de este fármaco. El impacto del fármaco sobre el hueso, los datos sobre fertilidad, tasa de recurrencia de los miomas e hiperplasia endometrial están siendo aún evaluados.

ACETATO DE ULIPRISTAL (CDB-2914)

INTRODUCCIÓN

La progesterona es una de las hormonas fundamentales en la función reproductiva de muchas especies. Juega un papel importante en la ovulación, implantación y mantenimiento de la gestación. La caída de la progesterona es la piedra angular de la aparición de la menstruación en los ciclos no fértiles de primates y seres humanos.

En el útero el efecto directo de la progesterona controla el crecimiento y diferenciación de las células miometriales y regula muchas de sus funciones mediante la unión de la misma a su receptor de progesterona. De manera indirecta actúa oponiéndose a la acción de los estrógenos. La progesterona puede actuar como estimulador o inhibidor de la función celular según el tejido sobre el que actúe.

El conocimiento del papel fundamental de la progesterona en los seres humanos propició la síntesis de ligandos del receptor de progesterona (SPRM). El primer antagonista del receptor de progesterona y del receptor de glucocorticoides sintetizado fue la mifepristona. Supuso el inicio de un camino dirigido a sintetizar ligandos con mayor actividad antiprogestagénica y menor efecto antiglucocorticoide.

El AUP (también conocido en los trabajos como PGL4001, VA2914, CDB-2914, HRP-2000 y RTI-32021-012) es un compuesto esteroideo (fórmula reconocida por la IUPAC: (8S,11S,13S,14R,17R)-17-Acetoxy-11-[4-(dimethylamino)phenyl]-19-norpregna-4,9-diene-3,20-dione). La molécula fue sintetizada por primera vez por el National Institute of Child Health and Human Development.

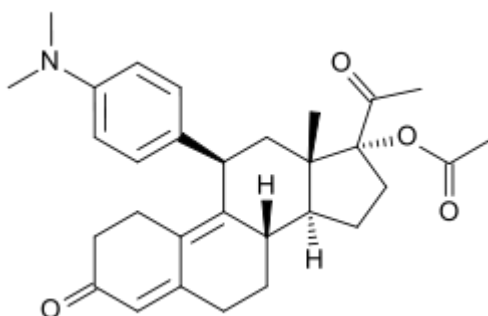


Figura 15. Estructura química del AUP

La primera indicación que fue aprobada para su uso en humanos fue la de contracepción de emergencia en monodosis de 30mg, en mayo de 2009.

En febrero de 2012 la EMA aprueba el uso repetido de dosis de 5mg de AUP como tratamiento preoperatorio de los miomas con síntomas moderados o severos en mujeres en edad reproductiva, con un tiempo límite de 3 meses. En diciembre de 2013, esta duración se ha visto incrementada a 2 ciclos de 3 meses. En abril de 2015 la AEMPS autoriza su uso indicado para el tratamiento intermitente de los síntomas moderados y graves de los miomas uterinos en mujeres adultas en edad reproductiva (9).

AUP pertenece a la familia de los SPRM y bloquea de manera irreversible el receptor de progesterona en los tejidos diana (útero, cérvix, ovarios e hipotálamo) con escaso efecto mineralcorticoide. Los SPRM tienen la característica de ser agonistas o antagonistas en función del tejido diana y de la ausencia o presencia de progesterona, pero mayoritariamente actúan como antagonistas de la progesterona (285,286).

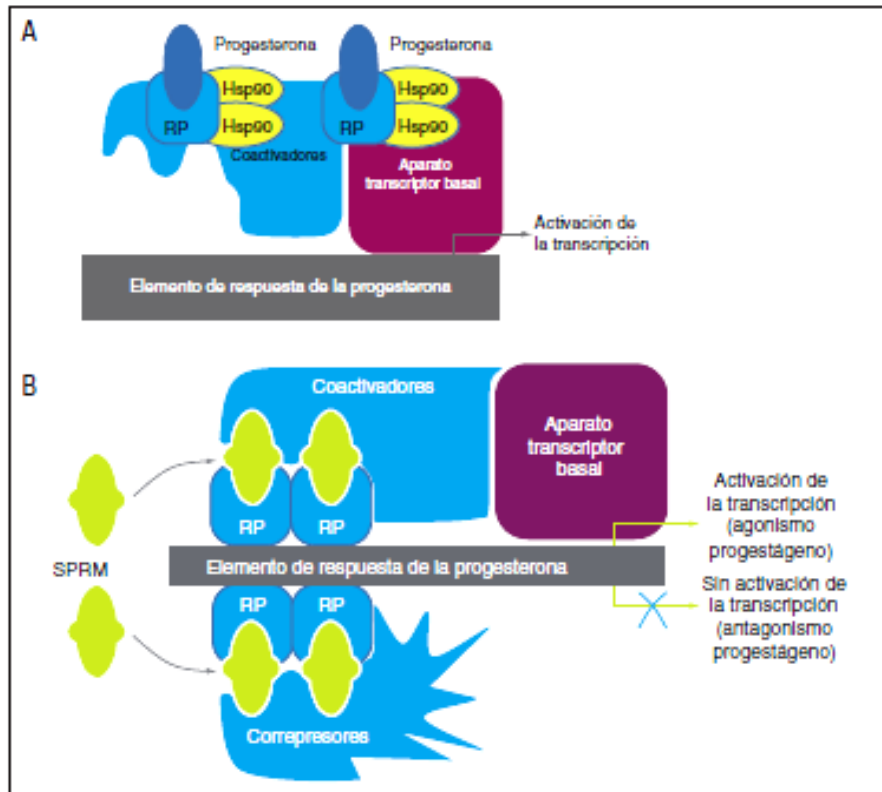


Figura 16. Mecanismo de acción del receptor de progesterona. Vázquez y cols. (287)

Un SPRM tiene en esencia 3 mecanismos de acción que inciden sobre la sintomatología del útero miomatoso (287):

- *Acción antiprogestagénica directa:* en el seno del mioma la concentración de receptores de progesterona está incrementada respecto al miometrio circundante, por lo que el efecto de un SPRM es mayor en ellos. A este nivel actúan como inductores de la apoptosis, lo que conlleva una reducción del volumen.
- *Acción antiestrogénica indirecta:* por su acción sobre el eje hipotálamo-hipófisis reducen las concentraciones de estrógenos disminuyendo los niveles de FSH y LH, lo que provoca un descenso del nivel del estradiol en sangre que se sitúa alrededor de los 60 pg/ml, esto es, en un nivel similar al de la fase folicular del ciclo.
- *Efecto sobre el endometrio:* en su interacción con los receptores de progesterona del endometrio inducen amenorrea en la mayoría de las mujeres.

Los cambios inducidos en el endometrio por los SPRM son benignos y específicos de la administración del fármaco y han sido denominados PAEC por un panel de expertos designado específicamente para su estudio. El patólogo deben examinarlos con detenimiento puesto que deben de ser distinguidos de la hiperplasia endometrial. Como características generales presentan: epitelio inactivo y débilmente proliferativo, asimetría crecimiento estromal y epitelial y glándulas prominentes y dilatación quística.

EVIDENCIA CLÍNICA DEL ACETATO DE ULIPRISTAL

FARMACOCINÉTICA

Los estudios de farmacocinética sobre el modelo animal han demostrado que el AUP presenta una rápida absorción digestiva y una alta biodisponibilidad. Con la administración de dosis repetidas, se alcanza una meseta en los niveles séricos entre el séptimo y décimo día desde el inicio de la administración. Estos datos se han confirmado en estudios sobre seres humanos.

TOXICIDAD Y TOLERABILIDAD

La toxicidad aguda ha sido estudiada en ratas y conejos a los que se las administró una dosis de 1250mg. En ambas especies los signos clínicos de toxicidad se observaron en la primera semana tras la administración y se debieron a la actividad transitoria antimineralcorticoide. La toxicidad subaguda produjo en el modelo animal incrementos en el peso de algunos órganos (bazo, suprarrenales, ovarios, hígado y riñones), hiperplasia mamaria focal e hiperplasia glandular en el útero.

Cuando se administró el fármaco a animales gestantes durante el periodo de organogénesis no se objetivó efecto teratogénico alguno. Sin embargo fue causa de pérdida fetal, apreciándose normalidad de los fetos supervivientes.

Existen varios casos de gestación tras la administración de AUP 5mg indicado para tratamiento del útero miomatoso sin que pudieran observarse efectos deletéreos en los neonatos (288,289).

En la literatura se encuentran 4 751 casos de humanos tratados con AUP con dosis máxima de 200mg sin que se reportara ningún episodio de toxicidad.

El perfil de seguridad del AUP es más que aceptable, puesto que en los ensayos ha demostrado tener una baja tasa de efectos secundarios siendo éstos, además, leves y bien tolerados. Los más frecuentes son: cefalea en el 6,4% de los casos, quistes ováricos en el 1,5% de los casos, sofocos en el 1%. El incremento del grosor endometrial en ecografía se objetiva en un 60% de pacientes y corresponde con los PAEC. El incremento por encima de los 16mm ocurre en el 10-15% de los casos. Este engrosamiento desaparece de manera espontánea en todas las mujeres a los 6 meses de suspendido el tratamiento. Otros efectos adversos menos frecuentes son la tensión mamaria o la nasofaringitis. El efecto secundario más grave descrito hasta la fecha es el sangrado genital masivo (10,290–292).

EFICACIA

La eficacia clínica del AUP como tratamiento de los miomas sintomáticos en seres humanos se fundamenta en 2 ensayos clínicos en fase II (estudios dosis-respuesta) y 2 ensayos clínicos en fase III (estudios de eficacia).

ENSAYOS CLÍNICOS EN FASE II

PGL-N-0287

Se aleatorizaron las pacientes a dosis de 10mg/24h (8 pacientes), 20 mg/24h (6 pacientes) o placebo (8 pacientes) con una duración de 12 semanas. Aunque el número de pacientes era muy bajo, pareció observarse que cualquiera de las dosis de AUP era eficaz en la reducción del volumen del mioma frente a placebo (293).

PGL-N-0090

Es un ECA en fase II en la que se aleatorizan las mujeres a dosis de 10 mg/ 24h, 20 mg/24h y placebo durante 12 semanas. Estos grupos presentaban una n de 13, 14 y 14 mujeres, respectivamente. Se comprobó que el AUP comportaba mayor reducción del volumen del mioma y que la mayoría de las mujeres entraban en amenorrea (294).

PEARL I. PGL4001 (ULIPRISTAL ACETATE) EFFICACY ASSESSMENT IN REDUCTION OF SYMPTOMS DUE TO UTERINE LEIOMYOMATA.

El grupo de Donnez lleva a cabo un ECA en fase III multicéntrico (38 centros europeos), doble ciego, con 3 grupos en paralelo (dosis de 5mg y 10mg de AUP diario y placebo durante 12 semanas, con n de 96, 98 y 48, respectivamente). Los tres grupos fueron suplementados con dosis de 80mg de hierro oral al día (10).

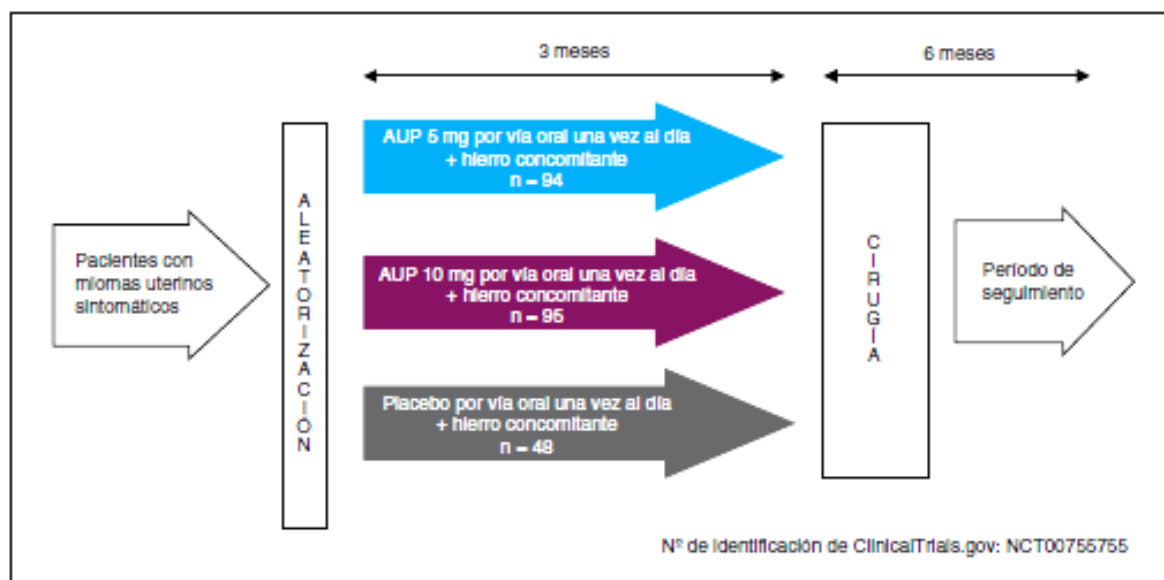


Figura 17. Diseño de PEARL I. Vázquez y cols. (287)

Las mujeres incluidas en el estudio tenían edades comprendidas entre los 18 y 50 años, con miomas uterinos sintomáticos, con diámetros comprendidos entre los 3 y 10cm con sangrado uterino excesivo validado mediante PBAC mayor de 100, anemia (nivel de hemoglobina inferior a 10,2 g/dl y hematocrito inferior al 30%) subsidiarias de tratamiento quirúrgico.

Los objetivos del estudio fueron:

- Demostrar la eficacia superior del AUP en asociación con hierro frente al placebo en asociación con hierro en la reducción del sangrado uterino evaluada mediante el porcentaje de mujeres con PBAC <75 y del volumen del mioma antes de la cirugía medido mediante RNM.
- Demostrar la mayor eficacia del AUP asociado al hierro frente al placebo asociado al hierro en la corrección de la anemia, disminución del volumen uterino, disminución del dolor (evaluado mediante la forma corta del cuestionario McGill del dolor) y mejora en la calidad de vida.
- Determinar el porcentaje de mujeres que tuvieron una cirugía menos invasiva que la inicialmente indicada o cuya cirugía fue rechazada por la mejoría sintomática y el porcentaje de pacientes hemotrasfundidas.

Tras 12 semanas de tratamiento los autores encuentran que el sangrado uterino excesivo se controla en un mayor porcentaje de pacientes en los grupos asignados a AUP que en el grupo de placebo (P= 0,002 para dosis de 5mg, P= 0,006 para dosis de 10mg). Más del 50% de las mujeres de los grupos de AUP entran en amenorrea en los primeros 10 días de tratamiento. El porcentaje de mujeres con hemoglobina mayor de 12g/dl y hematocrito superior a 36% se incrementa a medida que aumenta el tiempo de tratamiento y estos dos porcentajes fueron significativamente mayores en los grupos de tratamiento. El dolor se encuentra reducido con significación estadística en los grupos asignados al fármaco frente al asignado a placebo. En torno al 50% de las mujeres fue intervenida al finalizar las 12 semanas de tratamiento.

Los resultados quedan resumidos en la siguiente tabla:

	Placebo	AUP 5mg	AUP 10mg
Porcentaje PBAC <75	19%	91%	92%
Porcentaje de reducción del volumen del mioma	+3%	-21,2%	-12,3%
PBAC semana 9-12	336	0	0
Amenorrea semana 9-12	6%	73%	82%
Porcentaje de miomas que redujeron >25%	18%	41%	41%
Porcentaje de reducción del volumen uterino	+5,9%	-12,1%	-12,0%

Tabla 20. Resumen de eficacia del AUP en el estudio PEARL I. Donnez y cols. (10)

De nuevo, Donnez y cols. llevan a cabo un ECA en fase III multicéntrico (30 centros), doble ciego, con 3 grupos en paralelo (dosis de 5mg y 10mg de AUP diario y un comparador activo – el aGnRH leuprorelina 3,75mg, 1 inyección depot mensual durante 3 meses- administrados durante 12 semanas) para demostrar la eficacia del fármaco frente al comparador activo en el tratamiento preoperatorio de los miomas sintomático (290).

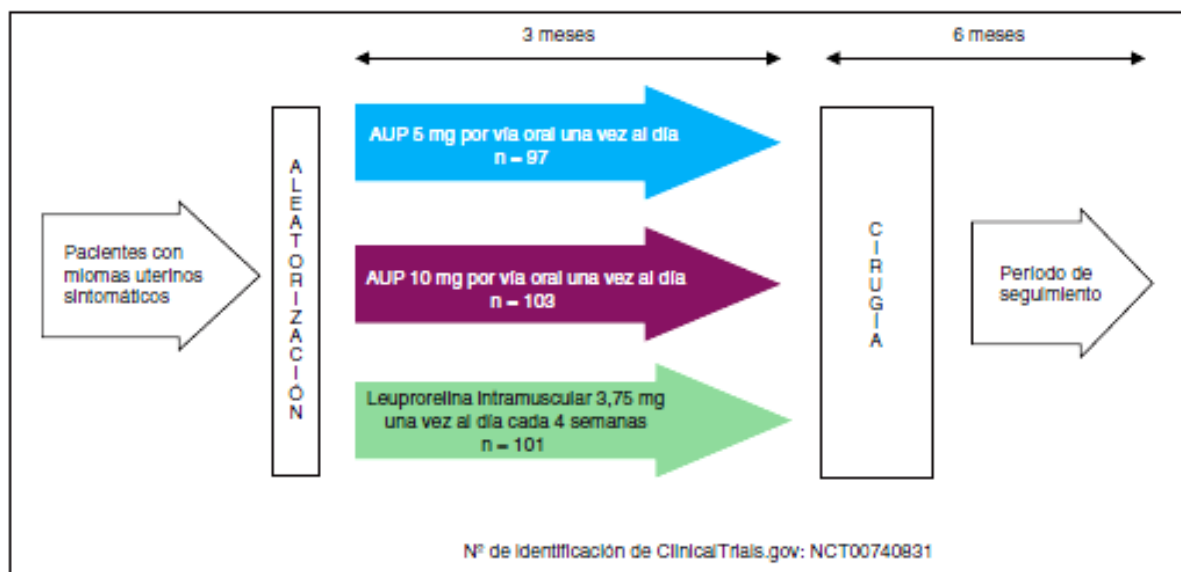


Figura 18. Diseño de PEARL II. Vázquez y cols. (287)

En este ECA se incluyeron 97 pacientes en el grupo de 5mg /24h de AUP, 103 en el grupo de 10mg de AUP/24 h y 101 pacientes en el grupo de leuprolide que eran premenopáusicas, presentaban sangrados con PBAC>100 y eran subsidiarias de cirugía por los síntomas derivados de los fibromas.

El objetivo primario del estudio fue demostrar la no inferioridad del AUP frente al aGnRH para reducir el sangrado uterino excesivo asociado a miomas con indicación quirúrgica.

Los objetivos secundarios fueron:

- Demostrar la eficacia del AUP en la calidad de vida, el dolor y en la reducción del volumen uterino y de los 3 miomas de mayor tamaño medidos mediante ecografía 2D.
- Determinar el porcentaje de pacientes con cirugías de menor invasividad que la que se indicó previamente al tratamiento con AUP o porcentaje de rechazo de la cirugía por mejora sintomática y porcentaje de hemotransfusión.
- Demostrar la superior seguridad y mejor tolerancia del AUP frente a leuprorelide en cuanto a efectos secundarios.

Tras 12 semanas de tratamiento, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el control del sangrado uterino evaluado mediante el porcentaje de mujeres con PBAC <75 en los 3 brazos del estudio, sin embargo los síntomas hemorrágicos se corregían más rápidamente en los grupos asignados al AUP que al aGnRH (P=0,001). La disminución del volumen de los miomas es clínicamente relevante en los tres grupos sin diferencias estadísticamente significativas entre los 3 grupos. El estradiol en sangre se sitúa en torno a los 60-64 pg/dl para los grupos del fármaco en estudio y en 25 pg/dl (niveles menopáusicos) para el aGnRH (P=0,001). Tras el cese del tratamiento, el volumen de los miomas de las mujeres del grupo tratado con leuprorelide aumentó de manera rápida hasta volver a alcanzar valores previos al tratamiento, mientras que en los grupos tratados con AUP la reducción volumétrica se mantenía hasta 6 meses tras finalizado el tratamiento.

	aGnRH	AUP 5mg	AUP 10mg
Porcentaje PBAC <75	88,8%	89,8%	97,0%
Porcentaje de reducción del volumen del mioma	-53,5%	-35,4%	-41,7%
PBAC semana 9-12	0	0	0
Amenorrea semana 9-12	79,6%	75,5%	88,9%
Porcentaje de reducción del volumen uterino	-46,2%	-20,4%	-21,9%

Tabla 21. Resumen de eficacia de AUP en PEARL II. Donnez y cols. (290)

PEARL III Y EXTENSIÓN. LONG-TERM TREATMENT OF UTERINE FIBROIDS WITH ULIPRISTAL ACETATE

Es un ECA en el que se administran a un grupo de pacientes 4 ciclos intermitentes de 12 semanas de AUP seguido cada uno de ellos de 10 días de acetato

de noretisterona o de placebo, según el resultado de la aleatorización. Es llevado a cabo por el grupo de trabajo de Donnez, como continuación de la investigación clínica iniciada con los ensayos PEARL I y II (291).

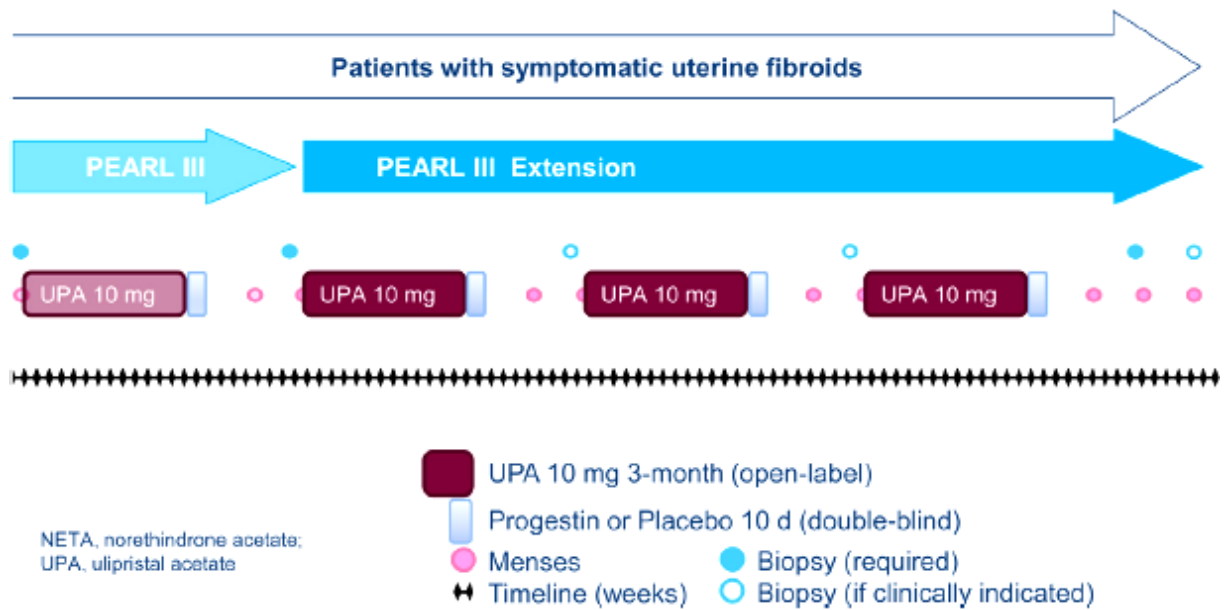


Figura 19. Diseño de PEARL II. Donnez y cols. (291)

El objetivo principal de este estudio fue determinar el porcentaje de pacientes en amenorrea al final de cada ciclo de AUP. Los objetivos secundarios fueron determinar el tiempo hasta el control del sangrado, el porcentaje de reducción del mioma y la repercusión en la calidad de vida.

El porcentaje de mujeres en amenorrea iba en ascenso al aumentar el número de ciclos de AUP, siendo el 79,5% en el primer ciclo, el 88,5% en el segundo, el 88,2% en el tercero y el 89,7% en el cuarto. Además el tiempo necesario para que las mujeres entraran en amenorrea se iba reduciendo con el número de ciclos. En el primer ciclo se precisaban 9,4 días para inducir la amenorrea; 3,3 días en el segundo; 5,3 en el tercero y 4,2 en el cuarto. El decremento en el volumen de los tres miomas principales también iba en aumento a medida que avanzaban los ciclos. El primer ciclo la reducción era del 49,9%, en el segundo del 63,2%, en el tercero del 67,0% y en el cuarto del 72,1%. A los tres meses de haber suspendido el tratamiento esta diferencia

seguía objetivándose. Por el contrario, el porcentaje de mujeres con PAEC iba disminuyendo con el número de ciclos.

En definitiva, los resultados del PEARL III demuestran que la eficacia clínica del fármaco mejora con el número de ciclos.

PEARL IV. EFFICACY AND SAFETY OF REPEATED USE OF ULIPRISTAL ACETATE IN UTERINE FIBROIDS.

El mismo grupo de trabajo publica en febrero de 2015 los resultados de un nuevo ensayo clínico en el que un total de 465 pacientes con sangrado menstrual abundante se aleatorizan a dos grupos uno con una dosis de 5mg de AUP y otro con una dosis de 10mg de AUP administrados en 2 ciclos intermitentes de 12 semanas cada uno (295).

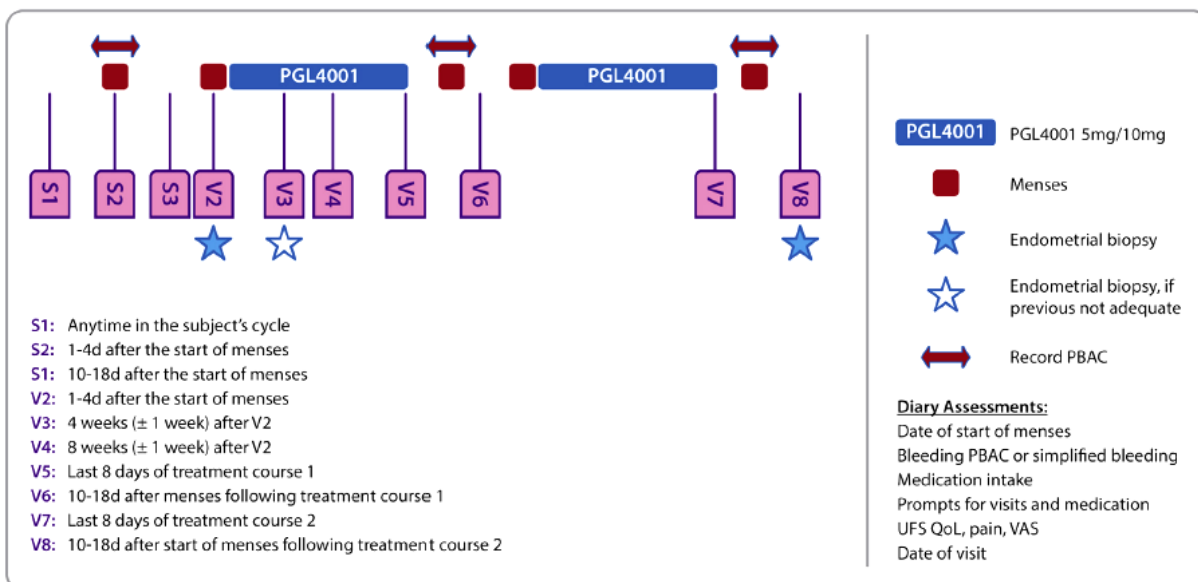


Figura 20. Diseño de PEARL IV. (292)

El objetivo principal del estudio es determinar qué porcentaje de mujeres en cada uno de los brazos del estudio alcanzan la amenorrea. Otros objetivos secundarios fueron el tiempo necesario hasta alcanzar amenorrea, el porcentaje de reducción del volumen de los 3 miomas de mayor tamaño y el impacto en la calidad de vida.

Los autores comprueban que el 63% y el 72% de las mujeres asignadas al brazo de 5mg de AUP y 10g de AUP, respectivamente, se encuentran en amenorrea al finalizar el segundo ciclo de tratamiento (P= 0,03). El estatus de amenorrea se alcanzó

en ambos grupos en un lapso de tiempo ≤ 6 días. Tras la suspensión del tratamiento la menstruación se recuperó en ≤ 28 días. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la reducción del volumen de los 3 miomas de mayor tamaño entre las dos dosis, siendo del 38% tras la finalización del primer ciclo de tratamiento para ambos grupos y del 54 y 58% para las dosis de 5mg y 10mg, respectivamente, al finalizar el segundo ciclo.

FARMACOS ANDROGÉNICOS.

DANAZOL.

Es un derivado de la 19-nortestosterona que inhibe la secreción hipofisaria de gonadotropinas y la producción de esteroides ováricos y suprime el crecimiento endometrial. Posee efectos principalmente androgénicos con propiedades moderadamente antiprogestagénicas y antiestrogénicas. Además, La Marca y cols. (2003) demostraron una correlación entre la reducción del volumen de los miomas con danazol y un aumento de la impedancia en la arteria uterina, sugiriendo efectos vasculares como potencial mecanismo de acción de este medicamento (296).

El danazol ha sido estudiado a dosis de 100-400 mg/día durante 4-6 meses provocando una disminución en el volumen uterino de un 30% y en el tamaño del mioma principal de un 37%. El volumen aumentaba a los 6 meses de suspender el tratamiento, pero permaneciendo por debajo del volumen basal (296). El mismo grupo estudió en 20 pacientes el uso de danazol durante 6 meses como tratamiento adyuvante después de la terapia con agonistas GnRH, mostrando una reducción del crecimiento del volumen uterino y una prolongación de los efectos terapéuticos de los análogos(297).

En la actualidad los estudios con danazol son muy limitados y no existen estudios controlados y randomizados sobre los riesgos y beneficios del uso de este medicamento en el tratamiento de los miomas.

GESTRINONA

Es un derivado de la etinil-nortestosterona que presenta propiedades androgénicas, antiprogestagénicas y antiestrogénicas. Al igual que el danazol induce amenorrea, produce un aumento de la impedancia de la arteria uterina al flujo

sanguíneo y reduce el tamaño de los miomas de forma efectiva. Los estudios realizados han utilizado gestrinona (oral o vaginal) a dosis que varían entre 2.5 y 5 mg 2-3 veces/semana durante periodos entre 4 y 24 meses. El volumen uterino se redujo de forma significativa y este efecto se prolongó en un 89% de los casos hasta 18 meses tras el cese de la terapia (298–300).

Aunque los tratamientos con andrógenos parecen ser efectivos, los efectos secundarios de estos son su principal inconveniente. Entre ellos se encuentran la ganancia ponderal, edema, sangrado vaginal intermitente en los primeros tres meses, acné, hirsutismo, atrofia mamaria, irritabilidad, aumento de la libido. Más graves, aunque infrecuentes, son la hepatotoxicidad leve o moderada, retención hídrica y aborto espontáneo si se produce gestación en los tres meses posteriores al tratamiento.

DIU LIBERADOR DE LEVONORGESTREL

No existen estudios randomizados que evalúen el uso del DIU liberador de levonorgestrel (20mcg/día) para el tratamiento de la menorragia asociada a miomas uterinos.

Se ha publicado una revisión sistemática en 2010 (301) en la que se incluyen 202 artículos, 11 artículos cumplían los criterios de inclusión. (Nivel de evidencia II, grado de recomendación B). Las pacientes con miomas y sangrados excesivos a las que se les pone un DIU de levonorgestrel, tenían menos pérdida de sangre y mejoraban la hemoglobina, el hematocrito y la ferritina aunque tenían más tasa de expulsión del DIU que las que no tenían miomas.

Un reciente estudio, prospectivo de cohortes confirma la efectividad en el control del sangrado abundante y el sangrado uterino frecuente (ciclos de menos de 24 días) del DIU de Levonorgestrel en pacientes con miomas, aunque no tiene un efecto significativo sobre el tamaño de los miomas (302).

TRATAMIENTOS NO HORMONALES

Según aumenta el conocimiento de la biología de los miomas, están apareciendo nuevos agentes con potencial terapéutico. Las posibilidades para tratamientos futuros incluyen sustancias que actuarían inhibiendo la transformación

de una célula miometrial en leiomiomatosa, ejerciendo su acción sobre los factores implicados en la angiogénesis, la fibrosis, la regulación genética o interfiriendo en el crecimiento del mioma.

El INF-alfa, una citoquina antiangiogénica, es un potente inhibidor de crecimiento de células del útero a fibroma.

La presencia de factores de crecimiento vinculados a heparina sugiere una posible rama de fármacos para el tratamiento de los miomas como la heparina y agentes heparin-like. La heparina inhibe in vitro la motilidad y la proliferación de las células miometriales humanas y las células miomatosas. El RG 13577 (un compuesto heparin-like) y halofuginona (un alcaloide) inhiben de forma reversible la síntesis de DNA del miometrio normal y de las células miomatosas sin efectos tóxicos.

Pirfedinona, un conocido fármaco antifibrosis, inhibe la síntesis de colágeno y parece disminuir el tamaño de los miomas entre un 32 y un 56%; la pioglitazona, usada en diabetes, parece inhibir la proliferación de las células miomatosas y miometriales de forma dosis-dependiente.

La dirección de estos futuros tratamientos está en identificar sustancias con alta especificidad por el tejido del mioma, con una alta eficacia y mínimos efectos adversos.

1.5.3 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

HISTERECTOMÍA ABDOMINAL

Es el tratamiento quirúrgico tradicional en pacientes que han completado su deseo genésico.

La indicación más común de histerectomía son los leiomiomas uterinos siendo estos la causa de un 30% de las histerectomías realizadas en mujeres de raza blanca y de un 50% en mujeres de raza negra en EEUU. Es una técnica no exenta de complicaciones, las distorsiones anatómicas del útero favorecen la lesión de estructuras adyacentes. Está descrito un aumento del riesgo de lesiones del tracto urinario en histerectomías por patología benigna (303). El riesgo de complicación aumenta proporcionalmente al tamaño uterino. El pretratamiento con análogos GnRH disminuye el sangrado intraoperatorio en la histerectomía y miomectomía y minimiza la necesidad de laparotomía media (276).

La preservación del cérvix en la intervención acorta el tiempo de cirugía (nivel de evidencia I), salvo en la histerectomía por laparoscopia subtotal en la que influye el tiempo de morcelación. Asimismo, disminuye el sangrado intraoperatorio sin variar la necesidad de transfusión durante la cirugía y reduce la aparición de episodios febriles en el postoperatorio (nivel evidencia I). No existen estudios randomizados que comparen la morbilidad ureteral en histerectomía total o subtotal. Se puede concluir que la histerectomía subtotal es una alternativa a la total si la vía de abordaje es laparotómica (grado B de recomendación) mientras que parece similar el número de complicaciones si la vía es laparoscópica. Si se opta por la conservación del cérvix se debe informar a la paciente de que es necesario el cribado rutinario del cáncer de cérvix.

En términos de calidad de vida, calidad de las relaciones sexuales, y aparición de trastornos urinarios, gastrointestinales o pélvicos no existen diferencias entre histerectomía total o subtotal (nivel evidencia I) (304,305).

La histerectomía queda reservada para mujeres con miomas y sintomatología importante que no responde a otras terapias y tienen deseo genésico cumplido o mujeres con un riesgo elevado de enfermedades malignas uterinas.

HISTERECTOMIA LAPAROSCOPICA

La histerectomía por laparoscopia, total o subtotal, presenta los beneficios de menor dolor postoperatorio, menor estancia hospitalaria y recuperación más rápida.

Varios estudios han demostrado que en pacientes en las que es posible realizar una histerectomía vaginal, la laparoscopia no aporta beneficios porque aumenta el tiempo quirúrgico y el coste de la intervención (306).

MIOMECTOMIA

Es el procedimiento quirúrgico de elección para mujeres sintomáticas con deseo genésico o que desean conservar su útero. Aunque supone una solución a la metrorragia y al dolor pélvico, su desventaja es el riesgo de recurrencia de los miomas. De igual modo se debe informar a las pacientes del riesgo de rotura uterina en una gestación posterior y la actitud obstétrica a seguir en el momento del parto si ha habido alguna complicación durante la miomectomía.

El procedimiento se puede llevar a cabo mediante laparotomía, laparoscopia, histeroscopia (en miomas submucosos), o vía vaginal.

Un metaanálisis de 6 estudios controlados, aleatorizados con 576 pacientes sugiere que la miomectomía laparoscópica está asociada con un menor sangrado intraoperatorio, un menor descenso de los valores de hemoglobina, una disminución del dolor postoperatorio y una mejor recuperación, pero el tiempo de cirugía aumenta (nivel de evidencia I) (307). En una reciente revisión publicada en la biblioteca Cochrane, se concluye que la miomectomía laparoscópica se relaciona con menor dolor posoperatorio, menor tasa de fiebre posoperatoria y menor estancia hospitalaria respecto a la miomectomía abierta. Con respecto a esta última no existe diferencia en cuanto al riesgo de recidiva del mioma (308)

La elección de las pacientes candidatas a miomectomía por laparoscopia debe ser individualizada y dependerá de la localización, el tamaño y el número de miomas y de la experiencia del cirujano. El mayor estudio prospectivo multicéntrico refiere que los miomas asociados con mayores complicaciones durante la laparoscopia son los mayores de 5 cm, en los casos en los que se realizan más de tres miomectomías o la localización es intraligamentaria (309).

Un parámetro importante es la optimización del status hematológico de la paciente previo a la cirugía, por eso en mujeres con una anemia importante puede ser útil el tratamiento con aGnRH o gestágenos. El uso preoperatorio de aGnRH disminuye el tamaño del mioma y la pérdida de sangre durante la cirugía pero podría aumentar la dificultad de la misma. Los estudios randomizados no encuentran que estos agentes reduzcan la necesidad de transfusión. La literatura actual sugiere no usar de rutina a-GnRH previos a la cirugía (310).

Se ha intentado usar varios fármacos vasoconstrictores o técnicas mecánicas de oclusión vascular con el objetivo de minimizar la pérdida de sangre durante la miomectomía. En un metaanálisis que incluye 10 estudios randomizados se analizan varias medidas como la vasopresina intramiometrial, oxitocina intravenosa, misoprostol intravaginal, torniquete pericervical, disección con sodio-2-mercaptoethone-sulfonato, bupivacaína más epinefrina intramiometrial, ácido tranexámico y enucleación del mioma con morcelación. Todas las medidas

demonstraron reducir la pérdida sanguínea salvo la oxitocina y la enucleación por morcelación (311).

MIOMECTOMÍA HISTEROSCÓPICA

En miomas submucosos sintomáticos la resección histeroscópica es el tratamiento quirúrgico de primera línea en los miomas tipo 0 y I (grado de recomendación B) y en tipo II hasta 4 cm, aunque en manos expertas es posible hasta 4-6 cm (grado de recomendación C), siempre que la distancia a la serosa sea mayor de 5 mm. Si la resección es incompleta se recomienda completar en un segundo tiempo. La tasa de recurrencia de miomas y/o sangrado anormal tras una miomectomía por histeroscopia es de aproximadamente un 20%.

Los primeros resectoscopios fueron electrodos monopolares que requerían soluciones no electrolíticas, como glicina, para distender la cavidad. Estos fluidos podían ser absorbidos causando alteraciones en los electrolitos séricos y pudiendo ocasionar hiponatremia. En la actualidad, con el avance de las nuevas tecnologías han aparecido instrumentos que usan energía bipolar presentando la ventaja de que el medio de distensión es suero salino y la cantidad de energía liberada a los tejidos adyacentes es menor (312).

OTRAS TÉCNICAS ENDOSCÓPICAS

Han aparecido nuevas técnicas laparoscópicas que podrían mejorar los resultados de la miomectomía. Entre ellas la laparoscopia asistida por robótica que podría disminuir la dificultad técnica de la laparoscopia convencional aunque es costosa y hay muy pocos cirujanos con experiencia. Basándose en estudios observacionales, parece disminuir la pérdida de sangre, la estancia hospitalaria y la fiebre postoperatoria comparándola con procedimientos abiertos a pesar de que aumenta el tiempo operatorio (313).

Existen pocos datos que comparen la miomectomía laparoscópica con la asistida con robot. El mayor estudio, con una serie retrospectiva de 575 miomectomías (68% abierta, 16% laparoscópica convencional y 5.5% asistida con robot) concluye que la cirugía robótica estaba asociada a una menor pérdida sanguínea y un tiempo quirúrgico aproximado comparables a la laparoscopia convencional (314).

Otra alternativa a la cirugía laparoscópica convencional es la laparoscopia monpuerto o LESS (laparoendoscopic single-site surgery). Se han publicado casos de miomectomía LEES resueltos con éxito pero los datos son aún limitados a series cortas y miomas de pequeño tamaño (315).

1.5.4 ALTERNATIVAS A LA CIRUGÍA CONVENCIONAL

MIOLISIS

Si la paciente desea preservar su útero, la destrucción in situ de los tumores es una alternativa a su extirpación. La miolisis se realiza laparoscópicamente mediante láser NdYAG, electrocoagulación, radiofrecuencia o crioterapia. Los argumentos a favor de esta técnica incluyen su facilidad y rapidez. En contra tiene el riesgo desconocido de recidiva y la falta de estudios con largas series de pacientes.

El láser NdYAG es eficaz pero el alto coste del equipo y el riesgo de adherencias postoperatorias han disminuido su uso. La miolisis con electrocoagulación está muy limitada en la actualidad. Por radiofrecuencia parece ser una técnica eficaz y mínimamente invasiva, pudiéndose usar la vía laparoscópica y la vía vaginal guiada por ultrasonidos. La criomiolisis es un procedimiento experimental, los datos en la literatura son insuficientes para establecer su eficacia y seguridad.

Parece que la miolisis combinada con otros procedimientos como la ablación endometrial en mujeres con menorragia podría mejorar las tasas de éxito de estas alternativas mínimamente invasivas (316,317).

OCLUSION DE LA ARTERIA UTERINA

Este procedimiento consiste en bloquear el flujo de sangre al útero por la ligadura de la arteria uterina. Se puede realizar por vía laparoscópica con endoclips o coagulación vascular o por vía vaginal.

La oclusión de la arteria uterina por laparoscopia se realiza mediante clampaje de los vasos uterinos tras disecar el peritoneo a nivel del ligamento infundíbulo-pélvico. Ha sido comparada en diversos estudios con la embolización de arterias uterinas. La primera presenta algunas ventajas como evitar la introducción de partículas extrañas en el organismo, visión directa de la pelvis y del abdomen y un menor dolor postoperatorio, pero es una técnica invasiva, que precisa anestesia

general y un cirujano experto en laparoscopia. Varios estudios randomizados sugieren que aunque ambas técnicas parecen mejorar la clínica asociada a los miomas, las pacientes con oclusión laparoscópica de la arteria uterina presentaban mayor recurrencia del sangrado a los 6 meses del tratamiento (nivel de evidencia II) (318,319).

La oclusión transvaginal se realiza mediante la aplicación, dirigida por ecografía, de una pinza que comprime la mucosa vaginal y la arteria uterina contra los bordes laterales del segmento uterino inferior ocasionando obstrucción de los vasos que se confirma mediante Doppler. Se retira a las 6 horas y el procedimiento se realiza bajo anestesia peridural. Actualmente los estudios con esta técnica son muy limitados (320,319).

ABLACION ENDOMETRIAL

En las mujeres que han completado su deseo genésico, la ablación endometrial tanto sola como en combinación con la resección histeroscópica del mioma es una opción para el tratamiento de las alteraciones del patrón de sangrado (nivel evidencia II) (311).

Las técnicas de ablación de segunda generación (termocoagulación, hidrotermoablación, radiofrecuencia o ablación por microondas) mejoran el tiempo quirúrgico y disminuyen las complicaciones intraoperatorias con respecto a las de primera generación (ablación endometrial con resectoscopio, ablación láser y electrocoagulación con bola o cilindro), sin variar las tasas de éxito (321,322).

Algunos de los instrumentos diseñados para la ablación endometrial sólo se pueden usar cuando la cavidad es de un tamaño normal y no está distorsionada. En presencia de miomas submucosos la ablación por microondas es posible en miomas menores de 3 cm, sin embargo en miomas mayores es preferible la resección histeroscópica del mioma y la posterior ablación con rodillo. Varios estudios demuestran que la hidrotermoablación está asociada a una alta tasa de amenorrea en pacientes con y sin miomas submucosos y evita en un 88% la histerectomía en las pacientes con miomas (323,324).

Aunque muchas series de casos excluyen a mujeres con miomas grandes, un estudio que examinó la ablación endometrial con miomectomía determina que el

riesgo de segunda cirugía en estas pacientes en 6 años de seguimiento está en torno a un 8%. Otros estudios apoyan los mejores resultados con el uso de ambas técnicas al tiempo (325,326).

Se han observado pocos embarazos tras esta técnica, aproximadamente un 0.7% después de resección histeroscópica y un 5% tras los procedimientos de segunda generación. Los resultados descritos son principalmente abortos y gestaciones ectópicas. Los abortos tempranos presentan más complicaciones que en la población general por la dificultad de evacuación debida a estenosis cervicales. En los embarazos que han continuado se describe una incidencia más alta de cesárea, parto pretérmino, inserción placentaria anormal y rotura prematura de membranas. Han sido descritos dos casos de rotura uterina, uno de ellos con muerte materna por hemorragia masiva.

EMBOLIZACION DE LAS ARTERIAS UTERINAS

La embolización de la arteria uterina (EAU) o embolización de miomas es una opción de tratamiento no quirúrgica para mujeres premenopáusicas con clínica relacionada con los miomas, tanto sangrado anormal como dolor o peso en hipogastrio, que desean conservar su útero evitando los efectos secundarios asociados a la terapia médica continuada y las posibles complicaciones de la miomectomía/histerectomía. El procedimiento está basado en la hipótesis de que la reducción bilateral de flujo en las arterias uterinas produciría un infarto de los miomas sin ocasionar lesión permanente en el miometrio normal.

Es en 1995 cuando Ravina y cols. describen por primera vez la técnica de embolización de la arteria uterina como un tratamiento efectivo para los miomas sintomáticos (327).

El procedimiento es realizado por los radiólogos intervencionistas bajo anestesia epidural o intravenosa. La cateterización de la arteria uterina se hace más comúnmente a través de la arteria femoral derecha. Inicialmente debe realizarse una arteriografía para visualizar la vascularización pélvica, identificar las arterias uterinas y las variaciones anatómicas. Es importante determinar la existencia de ramas de la arteria ovárica que nutran el mioma y el tamaño de estas comunicaciones como potencial causa de fallo de la técnica (328,329).

La embolización unilateral también se asocia con un mayor índice de fracasos en la técnica que la embolización bilateral de ambas arterias uterinas.

El tiempo medio del procedimiento suele ser una hora. La técnica puede ser realizada con éxito en un 98% de los casos.

Se han usado diversos agentes embolizantes, los más utilizados son las partículas de alcohol de polivinilo (APV), las microesferas de APV y las microesferas de tris-acryl recubiertas de gelatina (Embospheres) que inducen una reacción trombótica similar a las de APV. Las partículas no esféricas de alcohol de polivinilo se asocian a una tasa más alta de obstrucción del catéter que las tris-acryl microesferas. Ambas no difieren en términos de eficacia, reducción del volumen uterino, intensidad del dolor y tasa de complicaciones. La eficacia clínica de las microesferas de PVA es menor que la de Embosphere (330–332) (nivel de evidencia II).

Pueden existir dificultades técnicas en la cateterización de las arterias como resultado de variantes anatómicas, espasmo arterial o el uso reciente de aGnRH. Estos fármacos son una contraindicación relativa de la técnica porque reducen el calibre de la arteria uterina y el flujo arterial uterino.

Mientras que algunos miomas (grandes o muy numerosos) pueden responder peor al tratamiento con EAU, el tamaño o el número de fibromas no deben ser los únicos condicionantes a la hora de decidir el uso de esta técnica. La elección de pacientes candidatas a embolización debe ser individualizada. Tras obtener una historia clínica detallada, realizar una exploración física y completar el estudio con pruebas de imagen, se deben valorar junto con la paciente los riesgos beneficios comparándolos con otras modalidades de tratamiento posibles (333).

Es conveniente descartar gestación y realizar un estudio endometrial antes de la intervención en los casos de sangrado anormal.

El procedimiento no está indicado en mujeres menopáusicas. Otras contraindicaciones son la infección genitourinaria, sospecha de malignidad, gestación y contraindicaciones de cualquier proceso angiográfico (coagulopatías, alergia al contraste, enfermedad vascular que limite el acceso, inmunosupresión severa o insuficiencia renal). Se han considerado contraindicaciones relativas los miomas submucosos tipo 0 y I (Primera opción: resección histeroscópica), los miomas

subserosos pediculados (Primera opción: miomectomía porque tienen más riesgo de torsión, necrosis o desprendimiento, aunque algunos datos sugieren buenos resultados tras EAU) (334), la ligadura de arteria iliaca interna previa, el uso de a-GnRH previo (posponer hasta 3 meses tras el tratamiento), deseo de gestación en el futuro o adenomiosis extensa.

Los miomas grandes no parecen ser una contraindicación de EAU. Como ejemplo, una serie de 71 pacientes con mioma principal mayor de 10 cm que no encontró serias complicaciones tras 2 años de la embolización (335).

Las complicaciones más comunes de la embolización suelen ser: dolor (secundario a la isquemia uterina), spotting vaginal (frecuente en las 2 semanas siguientes, pero puede persistir durante meses), fiebre, reacción alérgica y amenorrea, que suele ser temporal. Algunas mujeres experimentan fallo ovárico tras el tratamiento (8% en mujeres mayores de 45 años y 2% en mujeres menores de 45 años) (336,337).

Complicaciones menos frecuentes son la expulsión del mioma, infección pélvica o urinaria y otras más severas como embolismo pulmonar, lesión del nervio femoral, trombosis de la arteria iliaca, infarto isquémico del útero, necrosis labial, fístulas vesicourinarias, fallo renal agudo o sepsis.

Se conoce como síndrome posembolización a un cuadro que aparece con relativa frecuencia y que consiste en dolor, náuseas, vómitos, fiebre, malestar, mialgias y leucocitosis. Los síntomas ocurren en las primeras 48 horas tras la embolización y suelen mejorar de forma gradual en siete días.

La tasa de complicaciones durante la hospitalización es de un 3% y la tasa de histerectomía por complicación tras intervención es menor de un 2% a los 3 meses.

Dado que la evaluación preoperatoria no nos permite distinguir entre miomas y sarcomas, existe la posibilidad de tratar una neoplasia con EAU en vez de con cirugía. Sin embargo el riesgo es tan pequeño que sólo existen 6 casos descritos en la literatura. Puesto que el riesgo de malignidad aumenta con la edad, no se recomienda tratar con EAU a mujeres menopáusicas con aparición reciente o empeoramiento de los síntomas asociados a miomas.

La EAU con partículas no esféricas de PVA o con Tris-Acryl microesferas supone en un 90% de los casos un tratamiento eficaz a corto plazo de los síntomas de sangrado, dolor pélvico y compresión. A largo plazo su eficacia está en torno a un 75% a los 5-7

años (nivel de evidencia I). La reducción del volumen uterino varía entre un 30 a 60%, siendo la reducción del mioma dominante de entre un 50 a 80% a los 6 meses del tratamiento. A los 5 años la necesidad de un procedimiento invasivo adicional está en un 15%: histerectomía (10%), miomectomía (3%), repetición de EAU (2%).

Varios estudios randomizados han comparado la embolización de arterias uterinas con las técnicas de cirugía convencional (histerectomía y miomectomía). Una revisión sistemática y metaanálisis del 2011 que compara 4 estudios randomizados y la última revisión de la Cochrane del 2012 con 5 estudios controlados randomizados (338,339), concluyen que:

- Existe evidencia de nivel I de que no hay diferencias significativas entre la embolización y la cirugía en tasas de satisfacción a los 2 años del tratamiento ni en la tasa de complicaciones.
- En comparación con la cirugía, la EAU disminuye la duración del procedimiento, supone una menor estancia hospitalaria, el tiempo de recuperación es menor y disminuye la posibilidad de transfusión. Sin embargo la EAU parece estar asociada con mayores tasas de complicaciones menores (fiebre, dolor, náuseas), con una tasa más alta de reingresos (en la mayoría de los casos por fiebre o por dolor) y con un aumento de la posibilidad de requerir una segunda intervención a los 2-15 años.
- Existe baja evidencia que sugiera que la miomectomía pudiera estar asociada a mejores resultados de fertilidad que la EAU, pero el análisis sólo incluye 66 mujeres en un único estudio, por lo que se necesitan más estudios.
- La seguridad del embarazo tras la EAU no está aún establecida por lo que el procedimiento se reserva habitualmente para mujeres con deseo genésico cumplido. Numerosas series de casos de gestación tras embolización de arterias uterinas han descrito resultados adversos que incluyen abortos, partos pretérmino, problemas de placentación y malposición y aumento de la tasa de cesárea, pero algunos de estos resultados también podrían deberse a la alta prevalencia de edad materna avanzada e infertilidad en las mujeres sometidas a EAU.

TRATAMIENTO CON ULTRASONIDOS FOCALIZADOS GUIADO POR RESONANCIA MAGNETICA (MRgFUS)

Los avances en el campo de los ultrasonidos han conducido al desarrollo de la cirugía ultrasónica focalizada que aúna dos tecnologías: Los ultrasonidos como instrumento terapéutico y la resonancia magnética para visualizar detalles anatómicos y monitorizar la energía térmica en imágenes a tiempo real.

La MRgFUS fue aprobada en 2004 por la FDA como una nueva opción de tratamiento para mujeres premenopáusicas con miomas sintomáticos y sin deseo genésico. Se trata de un procedimiento no invasivo que usa ultrasonidos de alta intensidad aplicados en la pared abdominal. Las múltiples ondas de energía ultrasónica son focalizadas en un volumen reducido de tejido, permitiendo la destrucción térmica del mismo. Los ultrasonidos terapéuticos se monitorizan mediante resonancia magnética que detecta la temperatura generada durante el proceso.

Ofrece la ventaja de ser una técnica mínimamente invasiva, que no necesita incisión ni punción, únicamente una sonda vesical y una vía periférica para una sedación moderada. Se puede realizar de forma ambulatoria y cada sesión puede durar entre 2 y 4 horas, aproximadamente se requiere una media de unas 3 horas para tratar un mioma de unos 7-8 cm.

En la mayoría de los estudios se tratan miomas menores de 10 cm, aunque en una serie de casos se describe 50 mujeres con miomas mayores de 10 cm pretratadas con análogos GnRH y posteriormente tratadas con éxito con MRgFUS (340).

El número de miomas adecuado para el tratamiento depende del tamaño de los mismos y de las limitaciones del tiempo requerido. La mayoría de los estudios describen pacientes con 4 miomas o menos, pero en la práctica este número podrá aumentar si mejoran la experiencia del operador y los avances del equipo.

La intensidad de señal en el modo T2 de la RM también tiene relevancia a la hora de seleccionar las candidatas a esta técnica, puesto que los miomas con intensidades de señal alta responden peor al tratamiento.

Una RM previa al procedimiento es fundamental para valorar si existen cambios quirúrgicos, clips metálicos o implantes, así como estructuras adyacentes (intestino o vejiga) que pudieran interferir en la realización de la técnica. La MRgFUS no está

indicada en miomas resecables por histeroscopia. Otras contraindicaciones son adenomiosis severa y no realce con gadolinio.

Las complicaciones registradas suelen ser complicaciones menores como quemaduras en la piel, edema en la pared abdominal y riesgos poco frecuentes como lesiones de estructuras vecinas (intestino, vejiga, ovarios, nervios o hueso) o trombosis venosa profunda.

Se han publicado numerosos estudios describiendo la mejoría de los síntomas y la reducción del volumen de los miomas tras la MRgFUS. Aunque los resultados tienen un nivel de evidencia limitado, ya desde las primeras series de casos se presentan importantes mejorías clínicas. En dos de estos estudios se observa una correlación entre la cantidad de fibroma tratado y los resultados obtenidos (341).

En 2011 la Clínica Mayo publica una serie de 130 mujeres con miomas tratadas con MRgFUS. En su serie, un 95% de las pacientes recibían un tratamiento completo del mioma. Del total, 71 pacientes eran tratadas en una sola sesión de 3 horas y el resto precisaban 2 sesiones en días consecutivos. A los 3 meses del tratamiento el 85% presentaban mejoría de los síntomas asociados a los miomas, a los 6 meses un 92% y un 87% al año del tratamiento (342).

En la actualidad existe un estudio controlado randomizado en fase de reclutamiento (FIRSTT) iniciado en enero del 2010 que compara la embolización de la arteria uterina frente a la MRgFUS en términos de necesidad de tratamiento adicional tras el procedimiento, diferencias en el alivio de los síntomas, recuperación, calidad de vida tras el tratamiento, efecto sobre la reserva ovárica, complicaciones e impacto económico (343).

Aunque inicialmente el tratamiento con MRgFUS fue aprobado por la FDA para mujeres con clínica asociada a miomas con deseo genésico cumplido, desde el inicio de su uso se han publicado varias series de casos de gestaciones con éxito tras el uso de la técnica. En 2010 se publicó la serie más larga que tenía como objetivo recoger los datos de todas las gestaciones tras la cirugía ultrasónica guiada por RM como tratamiento conservador de los miomas. Se describieron 54 embarazos en 51 pacientes. El tiempo medio de la concepción fue 8 meses tras el procedimiento. En un 41% se produjo parto de recién nacido vivo y un 20% cursaba una gestación de más de 20 semanas en el momento del estudio. La tasa de aborto espontáneo fue de un 28%,

la tasa de cesárea electiva de un 11% y la tasa de parto a término de un 93%. De los partos registrados, un 64% fueron por vía vaginal y un 36% cesáreas. No se describen complicaciones como bajo peso al nacer y el único caso registrado de parto pretérmino fue a las 36 semanas. La tasa de parto a término fue mejor que la registrada después de embolización de arterias uterinas (93% frente a 71-82%) y la tasa de cesáreas más baja (36% frente a 50%). La incidencia de placenta previa en este estudio fue similar a la registrada tras EAU (9% vs. 12%), aunque los 2 casos de placenta previa tenían otros factores de riesgo (multiparidad y cesárea anterior).

Todos estos resultados plantean la hipótesis de que la MRgFUS supondría ventajas sobre la EAU en mujeres con deseo de gestación, pero se necesitan estudios randomizados que comparen los resultados perinatales de ambas técnicas y estudios que comparen miomectomía frente a MRgFUS antes de extraer conclusiones.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1 HIPÓTESIS

Se plantean las siguientes hipótesis:

- *Hipótesis nula (H0)*: no existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los parámetros intraoperatorios y posoperatorios (sangrado intraoperatorio, tiempo quirúrgico, tasa de incisión vertical y tiempo de ingreso hospitalario) entre las mujeres que reciben tratamiento prequirúrgico por miomas sintomáticos con 3 meses de AUP 5mg diarios vo y las que no lo reciben.
- *Hipótesis alternativa (H1)*: existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los parámetros intraoperatorios y posoperatorios (sangrado intraoperatorio, tiempo quirúrgico, tasa de incisión vertical y tiempo de ingreso hospitalario) entre las mujeres que reciben tratamiento prequirúrgico por miomas sintomáticos con 3 meses de AUP 5mg diarios vo y las que no lo reciben.

2.2 OBJETIVOS

2.2.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Establecer la utilidad del AUP 5mg diarios vo administrado preoperatoriamente durante 3 meses en mujeres candidatas a cirugía abdominal por útero miomatoso sintomático, evaluando si existe mejora en cuanto al sangrado intraoperatorio, tiempo quirúrgico, tasa de incisión vertical y tiempo de ingreso hospitalario.

2.2.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Caracterizar la población de mujeres con útero miomatoso sintomático a la que se le indica tratamiento previo durante 3 meses con AUP 5mg diarios vo. Establecer si existen diferencias estadísticamente significativas en las

características demográficas del grupo tratado frente a las del grupo no tratado.

- Cuantificar la reducción en volumen y diámetro mayor del mioma principal tras 3 meses de tratamiento con AUP mediante medición por ecografía 2D. Cuantificar la reducción del volumen uterino.
- Cuantificar la mejora de los parámetros hematológicos (hgb y hematocrito) tras la administración de 3 meses de 5mg diarios vo de AUP.
- Estimar la prevalencia de efectos secundario y establecer su gravedad.
- Comparar las características demográficas de las mujeres no respondedoras al tratamiento y ver si existen diferencias estadísticamente significativas con las de aquéllas que si respondieron al fármaco.
- Evaluar la utilidad del fármaco como tratamiento prequirúrgico de la miomectomía histeroscópica.

3. MÉTODOS

3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional retrospectivo.

Se recopilaron datos a partir de las historias clínicas de pacientes intervenidas de cirugía de miomas vía abdominal (histerectomías o miomectomías, vía laparotómica o laparoscópica) en el Hospital Universitario 12 de Octubre durante los años 2013, 2014 y 2015.

Con finalidad de análisis estadístico se dividieron a las pacientes en dos grupos según fueran propuestas para tratamiento con AUP 5 mg diarios durante 3 meses o no hayan recibido dicho tratamiento y se compararán los resultados de las variables que se definen más adelante entre los 2 grupos.

3.2 POBLACIÓN EN ESTUDIO Y NÚMERO TOTAL DE SUJETOS

3.2.1 POBLACIÓN EN ESTUDIO

Mujeres premenopáusicas con miomas sintomáticos subsidiarios de cirugía, intervenidas en los quirófanos de ginecología del Hospital Universitario 12 de Octubre en los años 2013, 2014 y hasta septiembre de 2015.

3.2.2 NÚMERO TOTAL DE SUJETOS

Dado que no existen estudios previos acerca del efecto de AUP sobre parámetros intraoperatorios, no es posible calcular un tamaño muestral (n) *a priori* con esta información. Por ello este estudio pretende ser piloto para estudios posteriores.

Se revisaron las historias clínicas de las mujeres intervenidas a causa de presentar miomas sintomáticos en los años 2013, 2014 y hasta agosto del 2015 en el Hospital Universitario 12 de Octubre, sea vía abdominal o vía histeroscópica.

Se recopilaron datos de 306 mujeres intervenidas vía abdominal (miomectomía o histerectomía, laparotomía o laparoscopia), de las cuales 41 fueron tratadas con 5mg

diarios vo de AUP y 104 pacientes intervenidas de miomectomía histeroscópica de las cuales 21 fueron tratadas con AUP en el régimen descrito. En total se dispusieron de los datos de 90 pacientes que habían sido tratadas con 5mg diarios vo de AUP (las intervenidas vía abdominal, las intervenidas vía histeroscópica, 20 de las que no se conservaron datos de la cirugía, 7 que declinaron cirugía y 1 pendiente de ser intervenida)

El estudio recibió la aprobación del Comité Ético del Hospital Universitario 12 de Octubre.

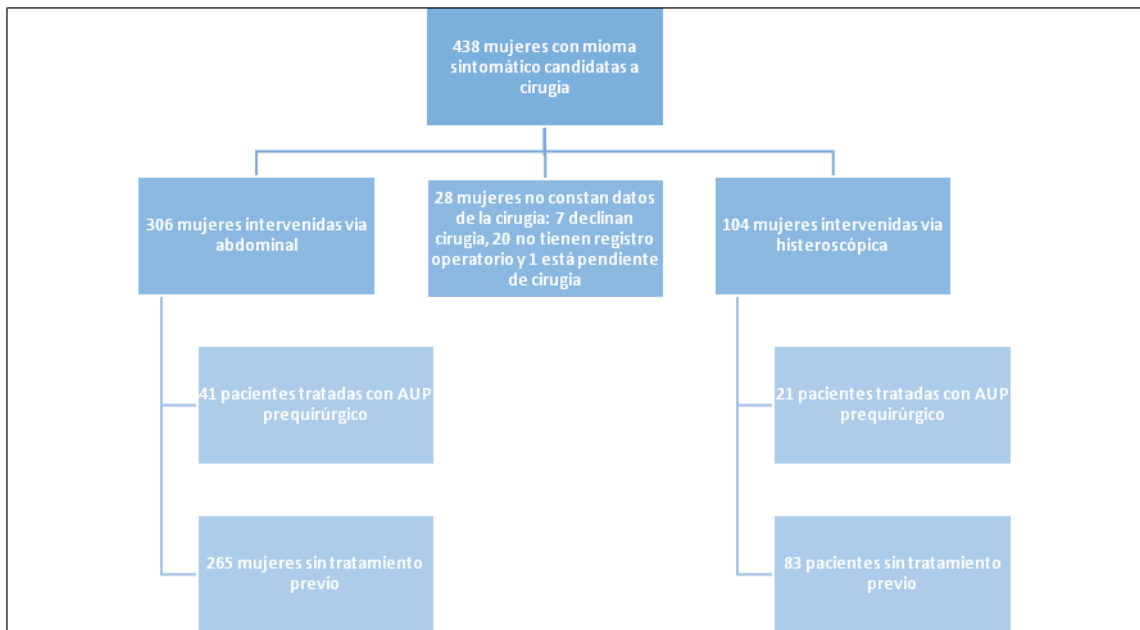


Figura 21. Esquema de la población a estudio.

3.2 DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

Variable	Unidad	Tipo	Descripción
Fecha de nacimiento	dd/mm/aaaa	-	Fecha de nacimiento
Edad	Años	Cuantitativa continua	Edad de la paciente en años en el momento del tratamiento
IMC	Kg/m ²	Cuantitativa continua	IMC definido por peso (kg)/altura ²
Etnia	-	Cualitativa	Grupo étnico al que pertenece la paciente. <ul style="list-style-type: none"> • Caucásica • Africana • Hispana • Asiática • Otros
Abortos	-	Cuantitativa continua	Número de abortos previos al tratamiento
Partos	-	Cuantitativa continua	Número de partos previos, cesáreas o partos vaginales
Cirugías previas	-	Cuantitativa continua	Número de cirugías abdominales previas (laparoscopia/laparotomía)
Cirugías previas por miomas	-	Cuantitativa continua	Cirugías previas por mioma (histeroscopia/laparotomía/laparoscópica)
Tratamiento con AUP 5mg	-	Dicotómica (sí/no)	Tratamiento previo a cirugía indicada con 5mg vo de AUP durante 3 meses
Tamaño uterino (basal)	Semanas	Cuantitativa discreta	Tamaño uterino mediante palpación bimanual previo a cualquier tratamiento
Tipo de cirugía indicada (basal)	-	Cualitativa	Cirugía indicada en la primera consulta (previa a cualquier tratamiento). <ul style="list-style-type: none"> • Miomectomía laparoscópica • Miomectomía laparotómica • Histerectomía laparoscópica • Histerectomía laparotómica • Miomectomía histeroscópica
Diámetro 1 uterino (basal) *	mm	Cuantitativa continua	Diámetro longitudinal del útero previo a cualquier tratamiento
Diámetro 2 uterino (basal)	mm	Cuantitativa continua	Diámetro antero-posterior del útero previo a cualquier tratamiento
Diámetro 3 uterino (basal)	mm	Cuantitativa continua	Diámetro transversal del útero previo a cualquier tratamiento
Volumen uterino (basal)	cc	Cuantitativa continua	Volumen uterino calculado mediante la fórmula del elipsoide prolato previo a cualquier tratamiento

Diámetro 1 del mioma de mayor tamaño (basal)	mm	Cuantitativa continua	Diámetro longitudinal del mioma de mayor tamaño previo a cualquier tratamiento
Diámetro 2 del mioma de mayor tamaño (basal)	mm	Cuantitativa continua	Diámetro anteroposterior del mioma de mayor tamaño previo a cualquier tratamiento
Diámetro 3 del mioma de mayor tamaño (basal)	mm	Cuantitativa continua	Diámetro transversal del mioma de mayor tamaño previo a cualquier tratamiento
Volumen del mioma (basal)	cc	Cuantitativa continua	Volumen del mioma de mayor tamaño calculado mediante la fórmula del elipsoide prolato previo a cualquier tratamiento
Posición del mioma de mayor tamaño (basal)	-	Cualitativa	Posición del mioma de mayor tamaño previo a cualquier tratamiento <ul style="list-style-type: none"> • Subseroso • Intramural • Submucoso • Panmural (miomas tipo 2-5 de la clasificación FIGO).
Número de miomas (basal)	-	Cuantitativa continua	Número total de miomas previo a cualquier tratamiento
Hemoglobina preoperatoria	g/dL	Cuantitativa continua	Cifra de hemoglobina en la analítica del estudio preoperatorio. En el caso de las mujeres que fueron tratadas con AUP corresponde a la cifra de hemoglobina tras el tratamiento.
Hematocrito preoperatorio	-	Cuantitativa continua	Volumen total de la sangre compuesta por hematíes en el estudio preoperatorio. En el caso de las mujeres que fueron tratadas con AUP corresponde a la cifra de hemoglobina tras el tratamiento.
Tipo de cirugía indicada (basal)	-	Cualitativa	Tipo de cirugía indicada en consulta previa a cualquier tratamiento. <ul style="list-style-type: none"> • Miomectomía laparoscópica • Miomectomía laparotómica • Histerectomía laparoscópica • Histerectomía laparotómica • Miomectomía histeroscópica
Indicación de laparotomía (basal)	-	Dicotómica (sí/no)	Porcentaje de laparotomías indicadas previas a cualquier tratamiento
Indicación de incisión vertical (basal)	-	Dicotómica (sí/no)	Porcentaje de incisiones de laparotomía media indicadas previas a cualquier tratamiento

Fecha de inicio del tratamiento con 5mg AUP	-	dd/mm/aaaa	Fecha en que la paciente inicia el tratamiento de un ciclo de 3 meses de AUP
Fecha de fin de tratamiento con 5mg de AUP	-	dd/mm/aaaa	Fecha en que la paciente interrumpe el tratamiento de AUP.
Efectos adversos	-	Dicotómica (sí/no)	Existencia de efectos adversos causados por AUP
Tipo de efectos secundarios	-	Cualitativa	Tipo de efectos secundarios Sofocos HUA Otros
Abandono del tratamiento	-	Dicotómica	El efecto secundario es causa de abandono del tratamiento
Hemoglobina tras AUP	g/dl	Cuantitativa continua	Cifra de hemoglobina tras el tratamiento con AUP
Variación de hemoglobina	g/dl	Cuantitativa continua	Variación en el nivel de hemoglobina tras la administración de AUP
Diámetro 1 uterino (tras AUP) *	mm	Cuantitativa continua	Diámetro longitudinal del útero tras AUP
Diámetro 2 uterino (tras AUP)	mm	Cuantitativa continua	Diámetro antero-posterior del útero tras AUP
Diámetro 3 uterino (tras AUP)	mm	Cuantitativa continua	Diámetro transversal del útero tras AUP
Volumen uterino (tras AUP)	cc	Cuantitativa continua	Volumen uterino calculado mediante la fórmula del elipsoide prolato (tras AUP)
Variación del volumen uterino tras AUP	cc	Cuantitativa continua	Variación de volumen uterino tras la administración de AUP
Diámetro 1 del mioma de mayor tamaño (tras	mm	Cuantitativa continua	Diámetro longitudinal del mioma de mayor tamaño tras AUP

AUP)			
Diámetro 2 del mioma de mayor tamaño (tras AUP)	mm	Cuantitativa continua	Diámetro anteroposterior del mioma de mayor tamaño tras AUP
Diámetro 3 del mioma de mayor tamaño (tras AUP)	mm	Cuantitativa continua	Diámetro transversal del mioma de mayor tamaño tras AUP
Volumen del mioma (tras AUP)	cc	Cuantitativa continua	Volumen del mioma de mayor tamaño calculado mediante la fórmula del elipsoide prolato+ tras AUP.
Variación del volumen del mioma	cc	Cuantitativa continua	Variación del volumen del mioma principal tras AUP.
Porcentaje de variación del volumen del mioma		Cuantitativa continua	Porcentaje de variación del volumen del mioma tras AUP respecto al volumen inicial.
Posición del mioma de mayor tamaño (tras AUP)	-	Cualitativa	Posición del mioma de mayor tamaño tras AUP <ul style="list-style-type: none"> • Subseroso • Intramural • Submucoso • Panmural (miomas tipo 2-5 de la clasificación FIGO)
Número de miomas (tras AUP)	-	Cuantitativa continua	Número total de miomas tras AUP
Fecha de quirófano	-	dd/mm/aaaa	Fecha en que se opera la paciente
Cirugía realizada	-	Cualitativa	Cirugía realizada. <ul style="list-style-type: none"> • Miomectomía laparoscópica • Miomectomía laparotómica • Histerectomía laparoscópica • Histerectomía laparotómica • Miomectomía histeroscópica
Incisión realizada	-	Cualitativa	Tipo de incisión practicada en el caso de laparotomía <ul style="list-style-type: none"> • Vertical • Horizontal
Hemoglobina posoperatoria	g/dl	Cuantitativa continua	Cifra de hemoglobina tras la cirugía

Hematocrito posoperatorio	-	Cuantitativa continua	Hematocrito tras la cirugía
Pérdida hemática intraoperatoria	g/dl	Cuantitativa continua	Diferencia entre la cifra de hemoglobina pre y posoperatoria
Balance de glicina	cc	Cuantitativa continua	Balance del medio de distensión en miomectomías histeroscópicas.
Porcentaje de resección del mioma en la primera cirugía		Cuantitativa continua	Porcentaje de escisión respecto al volumen total del mioma estimado por el cirujano.
Número de resecciones		Cuantitativa continua	Número de resecciones necesarias para conseguir la remisión de los síntomas.
Tiempo quirúrgico	Minutos	Cuantitativa continua	Tiempo de cirugía desde la incisión en piel hasta la sutura de la misma o desde el inicio de la dilatación cervical hasta la finalización de la resección.
Complicaciones posquirúrgicas	-	Dicotómica (sí/no)	Existencia de complicaciones derivadas de la cirugía
Tipo de complicaciones posquirúrgicas (cirugía abdominal)	-	Cualitativa	Tipo de complicación derivada de la cirugía en el plazo de 1 mes de la misma. <ul style="list-style-type: none"> • Infección • Sangrado • Lesión tracto urinario • Lesión intestinal • Otros
Tipo de complicaciones posquirúrgicas (histeroscopia)	-	Cualitativa	Tipo de complicación derivada de la cirugía histeroscópica en el plazo de 1 mes de la misma: <ul style="list-style-type: none"> • Sangrado • Perforación • Hiponatremia • Laceración cervical • Infección • Otros
Reintervención	-	Dicotómica (sí/no)	Reintervención quirúrgica a causa de complicaciones derivadas de la cirugía de miomas ocurridas en el plazo de 1 mes de la misma

Fiebre	-	Dicotómica (sí/no)	Temperatura corporal superior a 38,3°C en dos tomas separadas al menos 6 horas a partir del primer día posoperatorio durante el ingreso hospitalario de la paciente
Días en reanimación	Días	Cuantitativa continua	Días que la paciente permanece en reanimación
Fecha de alta	-	dd/mm/aaaa	Fecha en que la paciente es dada de alta al domicilio
Días de ingreso	Días	Cuantitativa continua	Número de días que la paciente permanece en el hospital y que resulta de restar la fecha de alta a la fecha de quirófano
Días de ingreso en UCI	Días	Cuantitativa continua	Número de días del posoperatorio que tuvieron lugar en la unidad de cuidados intensivos.
Anatomía patológica	-	Cualitativa	Resultado del examen histopatológico. <ul style="list-style-type: none"> • Mioma • Adenomioma • Adenomiosis • Sarcoma

Tabla 22. Definición de las variables a estudio

3.3 PROTOCOLO DE ACTUACIÓN

Las pacientes con miomas uterinos sintomáticos susceptibles de tratamiento quirúrgico son derivadas desde los centros de especialidades o desde otras áreas sanitarias para confirmación de diagnóstico e indicación de tratamiento a la consulta de ginecología orgánica del Hospital Universitario 12 de Octubre.

En el manejo de los miomas en consulta se sigue el protocolo de paciente con útero miomatoso publicado por la SEGO. Se reproducen a continuación los algoritmos de manejo de la paciente asintomática y sintomática.

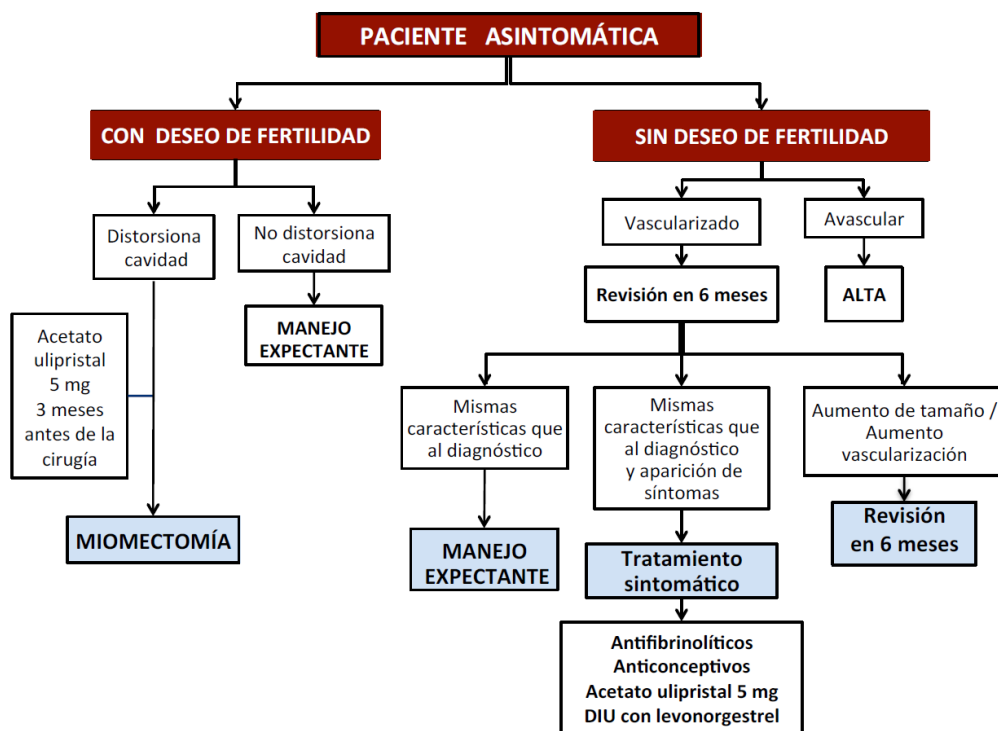
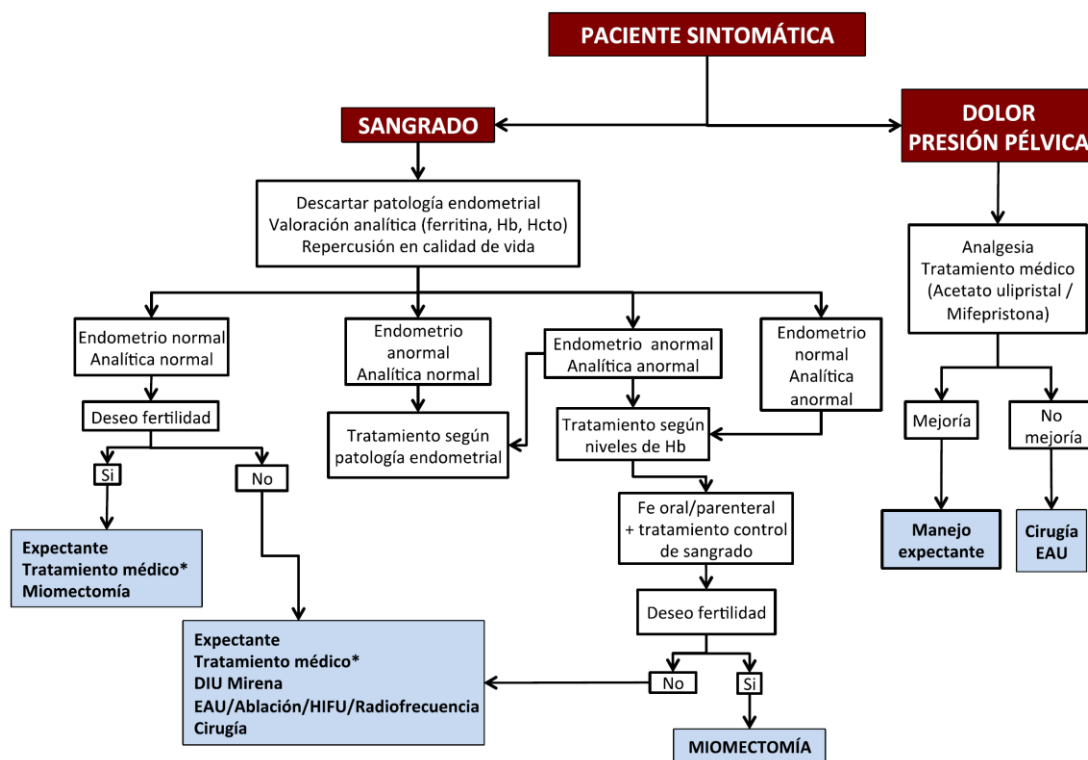


Figura 22. Algoritmo de manejo terapéutico de la paciente asintomática con miomas. SEGO 2015. (344)



* Tratamiento médico: antifibrinolíticos. anticonceptivos. moduladores selectivos de los receptores de la progesterona (Acetato ulipristal 5 mg)

Figura 23. Algoritmo de manejo de la paciente sintomática con miomas. SEGO 2015. (344)

Cuando los miomas son sintomáticos y ya han fracasado los tratamientos médicos conservadores, se indica la cirugía. En la indicación de la misma se tienen en consideración factores como la edad, la paridad, las cirugías abdominales previas, las cirugías de miomas previas, el tamaño uterino y de los fibromas, el tipo de mioma y su localización y el deseo genésico de la paciente. Para obtener estos datos se lleva a cabo una anamnesis dirigida, una exploración física y se solicita una ecografía para medir el tamaño del útero y de los miomas, así como su localización y la relación de la tumoración con la cavidad endometrial y con la superficie libre del útero. Si la ecografía sugiere deformación de cavidad uterina se solicita valoración histeroscópica. La valoración de la cavidad uterina se solicita siempre que la paciente consulte por esterilidad.

Una vez consensuado el tratamiento quirúrgico con la mujer, se le solicitan los estudios preoperatorios correspondientes a su nivel de riesgo anestesiológico y se le da nueva cita en la consulta de ginecología. Es en esta segunda cita cuando se sienta la indicación quirúrgica (tipo de cirugía, vía de abordaje y tipo de incisión –vertical u horizontal- si se indica una laparotomía) y tras la entrega de consentimiento informado, se le da cita para la intervención.

Si el facultativo que atiende a la paciente indica tratamiento prequirúrgico con AUP, siempre siguiendo las indicaciones de la ficha técnica, además de la ecografía y hemograma basal que se solicitan a todas las pacientes candidatas a cirugía por útero miomatoso, se le solicita un hemograma postratamiento para tener una cifra de hemoglobina actualizada previa a la cirugía. Además se le practica una ecografía y una nueva exploración ginecológica tras el fin del AUP para valorar si ha habido reducción en el tamaño del útero y de los fibromas y si cambia la indicación quirúrgica. A todas las pacientes recogidas en este estudio se les indicó un solo ciclo de 3 meses de AUP. Las pacientes del estudio no recibieron otro tratamiento prequirúrgico distinto al AUP y al hierro, que el facultativo prescribió según su criterio, al igual que ocurría en los ensayos clínicos en fase III del fármaco.

Las pacientes que van a ser intervenidas mediante laparotomía o laparoscopia son ingresadas en planta el día anterior. No se realiza preparación intestinal mediante enemas o soluciones evacuadoras.

Tras la cirugía las pacientes son ingresadas las 4 primeras horas a cargo del Servicio de Anestesiología en la Unidad de Reanimación de Maternidad. Posteriormente, si la condición física y el resultado de las pruebas complementarias (hemograma y pruebas de coagulación, fundamentalmente) lo permiten, es trasladada a la planta de ingreso hospitalario. Se inicia la tolerancia a líquidos a las 4-6 horas y se fomenta la deambulación precoz. Se definió como fiebre posoperatoria la temperatura $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ en dos tomas separadas al menos 6 horas a partir del primer día posoperatorio durante el ingreso hospitalario de la paciente. Se definió como complicación quirúrgica cualquier evento adverso derivado de la intervención hasta 1 mes después de la misma. Se definió como reintervención, cualquier cirugía subsiguiente a la primera y producida por complicaciones derivadas de ésta, hasta 1 mes después de ella.

Se definió tiempo de ingreso al número de días transcurridos entre el día de la cirugía y la fecha del alta. Salvo complicación intercurrente, criterio del cirujano o del facultativo de planta, los días de ingreso para una miomectomía laparoscópica son 2, para una miomectomía laparotómica 3, para una histerectomía laparoscópica 3 y para una histerectomía laparotómica 4. En el caso de las pacientes sometidas a miomectomía histeroscópica, el ingreso se hace en el Hospital de día el mismo día de la cirugía, siendo también dadas de alta, salvo complicación intercurrente, criterio del cirujano o del facultativo de planta, en la misma jornada.

La paciente intervenida vía abdominal recibe las primeras curas de su herida quirúrgica en la primera semana posquirúrgica en su centro de atención primaria. Posteriormente es citada en la consulta de ginecología orgánica del Hospital Universitario 12 de Octubre entre 15 y 30 días tras la intervención para ser informada de los resultados histopatológicos, realizar una exploración de la herida quirúrgica y de la pelvis menor mediante tacto bimanual y ecografía. En el caso de que la paciente haya sido intervenida de miomectomía histeroscópica se cita en consulta de histeroscopia para recibir los resultados del informe anatomopatológico en 15-30 días. Si la resección del mioma no ha sido completa se reevalúa la cavidad endometrial con una nueva histeroscopia.

3.4 ECOGRAFÍA DEL MIOMA Y CÁLCULOS DERIVADOS

Las ecografías del útero miomatoso se llevan a cabo en dos ecógrafos: Voluson E6™ (GE Medical Systems Milwaukee, Wisconsin, EEUU) y Toshiba Nemio XG™ (Toshiba Medical Systems Corporation, Tokio, Japón). Todas las ecografías son realizadas por los facultativos adscritos a la consulta de ginecología orgánica del Hospital Universitario 12 de Octubre, los cuales cuentan con una experiencia mínima de 3 años en la realización de ecografías en útero miomatoso.

La exploración uterina en modo B se inicia con un corte longitudinal del útero que permite evaluar el contorno uterino, las paredes uterinas y la línea endometrial y se continúa con un corte transversal donde se evalúan las mismas estructuras. A continuación se procede al barrido de las áreas anexiales, iniciando en la derecha para posteriormente trasladarse al área anexial izquierda. El saco de Douglas se valora en el corte longitudinal del útero.

La medición del útero se hace en los tres ejes del espacio, tomándose el diámetro longitudinal, anteroposterior y transversal del útero. El cérvix queda incluido en el diámetro longitudinal. El mismo procedimiento se lleva a cabo cuando se trata de los miomas: se procede a su medición en los tres ejes del espacio. Se estudia la relación de los miomas con la superficie libre del útero y la cavidad endometrial y se categorizan en submucosos, subserosos, intramurales y panmurales (miomas tipo 2-5 de la actual clasificación FIGO). Asimismo se valora la posición de la lesión en las paredes uterinas: cara anterior, cara posterior, cantos uterinos, istmo.

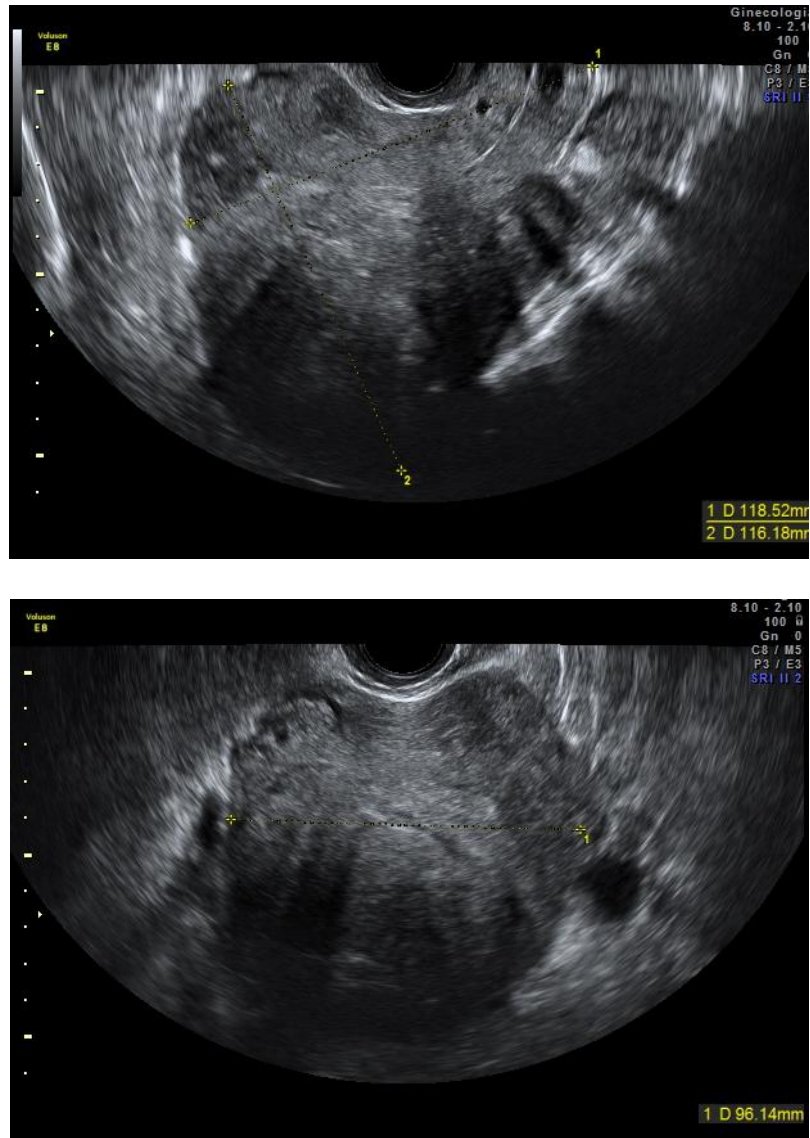


Figura 24. Medición de los 3 diámetros uterinos.

El cálculo de los volúmenes se realiza *a posteriori* mediante la fórmula del elipsoide o esferoide prolato.

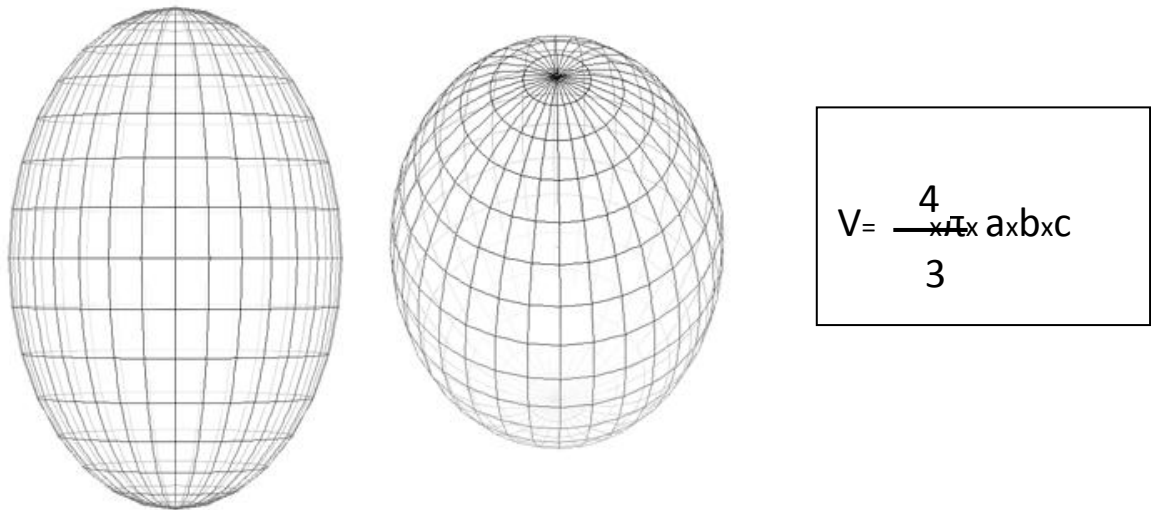


Figura 25. Volumen del elipsoide o esferoide prolato.

Cuando sólo se dispuso de 2 de los diámetros del cuerpo en estudio se multiplicó el segundo diámetro por 2 en el cálculo del volumen del esferoide. En los casos en los que sólo se disponía de un diámetro del mioma, el cálculo del volumen de la lesión se realizó asimilando el volumen al de la esfera.

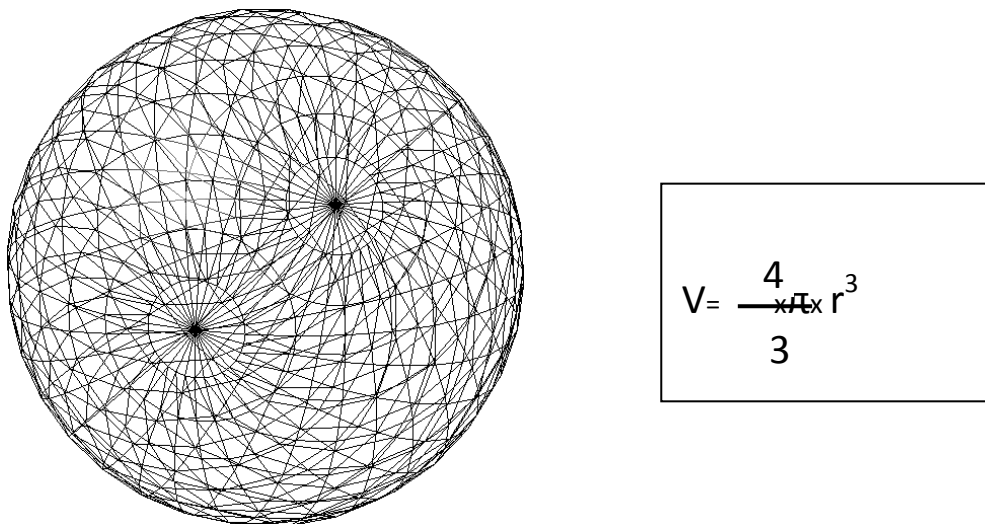


Figura 26. Fórmula del volumen de la esfera.

3.5 PROTOCOLO DE ACETATO DE ULIPRISTAL

AUP 5mg se administra a la paciente en ayunas o acompañado de alimentos (salvo zumo de pomelo) 1 vez al día iniciando el tratamiento en los 7 días siguientes al

inicio de la menstruación. A todas las pacientes del estudio se les indica un ciclo intermitente de 3 meses, es decir, la paciente ha de esperar un ciclo menstrual entre 2 meses de fármaco. Cada retratamiento debe iniciarse en la semana de menstruación correspondiente. Durante la toma del mismo es frecuente que la paciente permanezca en amenorrea o con sangrado menstrual escaso. La cirugía se realiza en nuestro centro al concluir un ciclo de 3 meses.

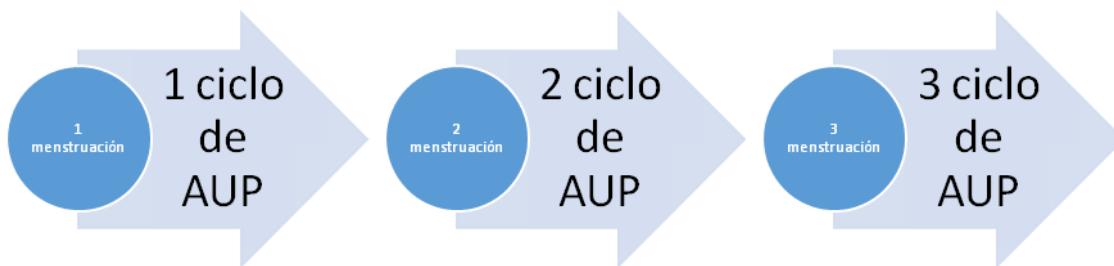


Figura 27. Algoritmo de tratamiento con AUP.

La indicación de tratamiento con 3 meses de AUP prequirúrgico se produce según criterio del médico y siempre siguiendo las indicaciones de ficha técnica, esto es, “el AUP tal está indicado para el tratamiento preoperatorio de los síntomas moderados y graves de miomas uterinos en mujeres adultas en edad reproductiva”. A mitad del año 2015 la indicación de ficha técnica contempla el uso crónico, aunque de manera intermitente, del AUP. A ninguna de las pacientes de este estudio se les ha indicado más de 3 meses de AUP.

3.6 PROTOCOLOS QUIRÚRGICOS

Ninguna de las técnicas quirúrgicas se realiza con tratamiento prequirúrgico distinto a AUP o ferroterapia.

3.6.1 TÉCNICAS LAPAROSCÓPICAS

La creación del neumoperitoneo se realiza de manera habitual mediante aguja de Veress en el punto de Palmer (hipocondrio izquierdo) previa colocación de sonda

nasogástrica, salvo en pacientes con esplenomegalia, hipertrofia renal izquierda o imposibilidad de colocación de sonda nasogástrica. Se coloca un trócar de 12mm en la cicatriz umbilical cuando el útero no llega a ombligo se coloca en posición supraumbilical si el útero rebasa el mismo. Se disponen otros 2 puertos de 5mm en ambas fosas iliacas y un tercero a nivel paraumbilical izquierdo. Si se prevén adherencias umbilicales, por ejemplo por antecedente de cirugía previa a través de laparotomía media, se recurre a una creación de neumoperitoneo mediante apertura por planos en cicatriz umbilical o región supraumbilical con colocación de un trócar de Hasson.

MIOMECTOMÍA

La miomectomía se realiza con oclusión transitoria de las arterias uterinas mediante clips vasculares. Se prefiere la apertura de la hoja anterior del ligamento ancho frente a la apertura de la hoja posterior para la búsqueda de las arterias uterinas para evitar la formación de sinequias que pudieran comprometer la función tubárica. Los clips vasculares se retiran tras la sutura del lecho de miomectomía. No se administran fármacos intraoperatoriamente para reducir el sangrado.

La incisión que se realiza sobre el mioma es transversal para minimizar la pérdida hemática. Tras la enucleación de la tumoración se procede a la sutura con hebra sintética multifilamento de ácido poliglicólico en al menos 2 planos en puntos sueltos con nudo intracorpóreo.

Para la extracción de la pieza se utilizó un morcelador electromecánico Storz, Rotocut G1 (Storz, Alemania). Tras la recomendación de la FDA en 2014, la extracción de la pieza se consensúa con la paciente, optando la gran mayoría de ellas por la extracción mediante minilaparotomía suprapúbica.

HISTERECTOMÍA

La técnica de histerectomía es la que se define como “clásica” en la literatura. No se realizan histerectomías subtotales. Desde el año 2014 se oferta la salpinguectomía bilateral profiláctica a las mujeres a las que se les indica histerectomía por útero miomatoso, optando la mayoría de ellas por la extirpación de ambas trompas en el mismo acto quirúrgico. No se realiza ooforectomía aunque la paciente sea posmenopáusica si no presenta antecedentes de alto riesgo para cáncer de ovario.

La extracción de la pieza se produce a través de la vagina. Si el volumen uterino supera la distensibilidad de la vagina se procede a la enucleación con bisturí frío de los miomas de la pieza quirúrgica en vagina.

La cúpula se cierra mediante puntos sueltos de hebra sintética multifilamento de ácido poliglicólico en al menos 2 planos con nudo intracorpóreo.

3.6.2 TÉCNICAS LAPAROTÓMICAS

La incisión vertical o transversa se decide en función del tamaño uterino. La incisión horizontal que se lleva a cabo de manera habitual en nuestro centro es una incisión de Pfannenstiel: se seccionan la piel y el tejido celular subcutáneo hasta la altura de la aponeurosis de los rectos anteriores. Esta última se incide transversalmente a cada lado de la línea media. Luego se separa la vaina de los rectos anteriores de la superficie anterior de los mismos en sentido superior, inferior y lateral, tras lo cual se separan los músculos rectos anteriores en la línea media y se abre el peritoneo en sentido vertical. La incisión vertical suele ser infraumbilical. En algunos casos de úteros de gran tamaño puede recurrirse a una incisión infra y supraumbilical. En el abordaje laparotómico con incisión vertical, se procede a la apertura cutánea con bisturí frío e incisión del tejido subcutáneo con bisturí eléctrico. Apertura de la fascia de los rectos con sección de la misma en sentido longitudinal desde la sínfisis del pubis hasta cicatriz umbilical o hasta la altura que el cirujano considere oportuna. Se incide la vaina posterior de los rectos. Entre dos pinzas se eleva la grasa preperitoneal y el peritoneo en la zona supraumbilical, para abrirlo con tijera de longitudinalmente. Una vez abierto el peritoneo se prolonga su incisión a lo largo de toda la herida bajo visión directa.

HISTERECTOMÍA

Se realiza la histerectomía según la técnica clásica. Al igual que para la técnica laparoscópica, no se realizan histerectomías subtotales. Desde el año 2014 se oferta la salpinguectomía bilateral profiláctica. No se realiza ooforectomía aunque la paciente sea posmenopáusica si no presenta antecedentes de alto riesgo para cáncer de ovario.

MIOMECTOMÍA

No se utilizan oclusiones arteriales transitorias fármacos intraoperatorios para reducir el sangrado.

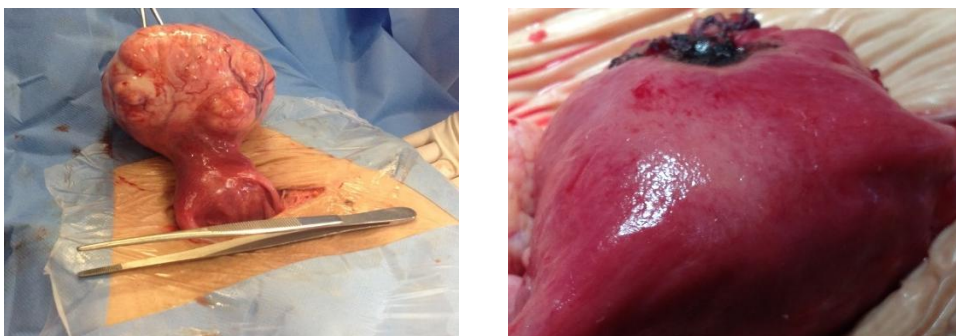


Figura 28. Miomectomía laparotómica.

3.6.3 MIOMECTOMÍA HISTEROSCÓPICA

No se lleva a cabo preparación cervical en ningún caso. Se comienza la técnica con la dilatación del cérvix hasta 10mm con tallos de Hegar. La intervención se realiza con un resectoscopio de flujo continuo de 10mm de diámetro y asas de corte de 4mm de energía monopolar. El medio de distensión es la glicina, de la que se realiza balance estricto en varias ocasiones en el transcurso de la cirugía. Mediante una técnica clásica de “slicing” se procede a la resección del mioma en fragmentos y su posterior extracción. La escisión comienza por lo general en la parte superior del mioma, avanzando progresivamente hacia la base. El procedimiento termina cuando se visualiza el miometrio.

3.7 ESTADÍSTICA

3.7.1 PROGRAMAS ESTADÍSTICOS

La recogida de datos se lleva a cabo sobre una hoja de Excel (Microsoft). El estudio estadístico se realiza con la ayuda de los programas SPSS (15.0.1, Chicago, Illinois) y Epidat (3.1, Santiago de Compostela, España). Los gráficos se realizan con los programas SPSS (15.0.1, Chicago, Illinois). El test de Kruskal-Wallis se aplicó mediante la calculadora online <http://scistatcalc.blogspot.com.es/2013/11/kruskal-wallis-test-calculator.html#>, el test de Wilcoxon mediante la calculadora online

<http://www.socscistatistics.com/tests/signedranks/Default2.aspx> y el de Mann-Whitney con <http://www.ccb.uni-saarland.de/software-2/wfw-test/>.

El nivel de significación en todas las pruebas es $p < 0,05$ bilateral.

Se realizó un análisis por intención de tratar de los datos, esto es, no fueron excluidas las pacientes que abandonaron el tratamiento.

3.7.2 ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA Y ESTADÍSTICA ANALÍTICA

A las variables cuantitativas a comparar se les aplicó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para conocer si cumplían las condiciones de normalidad. Las variables que siguieron una curva normal se describen como media \pm desviación estándar, mientras que en caso contrario se presentan como mediana (amplitud intercuartil ó IQR). Los datos correspondientes a variables cualitativas se expresan como valor absoluto de casos (porcentaje %).

Para el análisis de los datos cuantitativos pre y postratamiento se aplicaron la prueba t de Student para datos apareados en el caso de comparación de medias de que se ajustaban a una distribución normal o el test de Wilcoxon si no lo hacían. Para la comparación de medias de muestras independientes que seguían una distribución normal se empleó una t de Student para muestras independientes. Si no había ajuste a la normal se utilizó el test de la U de Mann-Whitney. En la comparación de medias de más de 2 grupos se utilizó el análisis de la variancia (ANOVA) en el caso de que las muestras cumplieran el supuesto de homocedasticidad y bondad de ajuste a la normal y el test no paramétrico de Kruskal-Wallis si no lo cumplían.

La comparación de dos proporciones se realizó con la prueba de χ^2 y la prueba exacta de Fisher si las frecuencias esperadas eran inferiores a 5.

4. RESULTADOS

4.1 POBLACIÓN A ESTUDIO

Se recopilaron datos de 438 mujeres con miomas sintomáticos candidatas a cirugía que solicitaron asistencia en la consulta de ginecología orgánica del Hospital Universitario 12 de Octubre en un periodo de tiempo comprendido entre enero de 2013 y octubre de 2015. De ellas, 306 mujeres fueron intervenidas vía abdominal (histerectomías laparotómicas, histerectomías laparoscópicas, miomectomías laparotómicas o miomectomía laparoscópica). 41 pacientes habían recibido tratamiento previo durante 3 meses con AUP 5mg vo y 265 fueron intervenidas sin recibirlo. Otras 104 mujeres fueron intervenidas de una miomectomía histeroscópica. De ellas, 21 recibieron AUP 5mg vo durante los 3 meses previos a la cirugía y otras 83 fueron intervenidas sin fármaco. Hubo 28 mujeres que recibieron AUP y declinaron cirugía por mejoría sintomática.

El esquema de población a estudio es, por tanto, el siguiente:

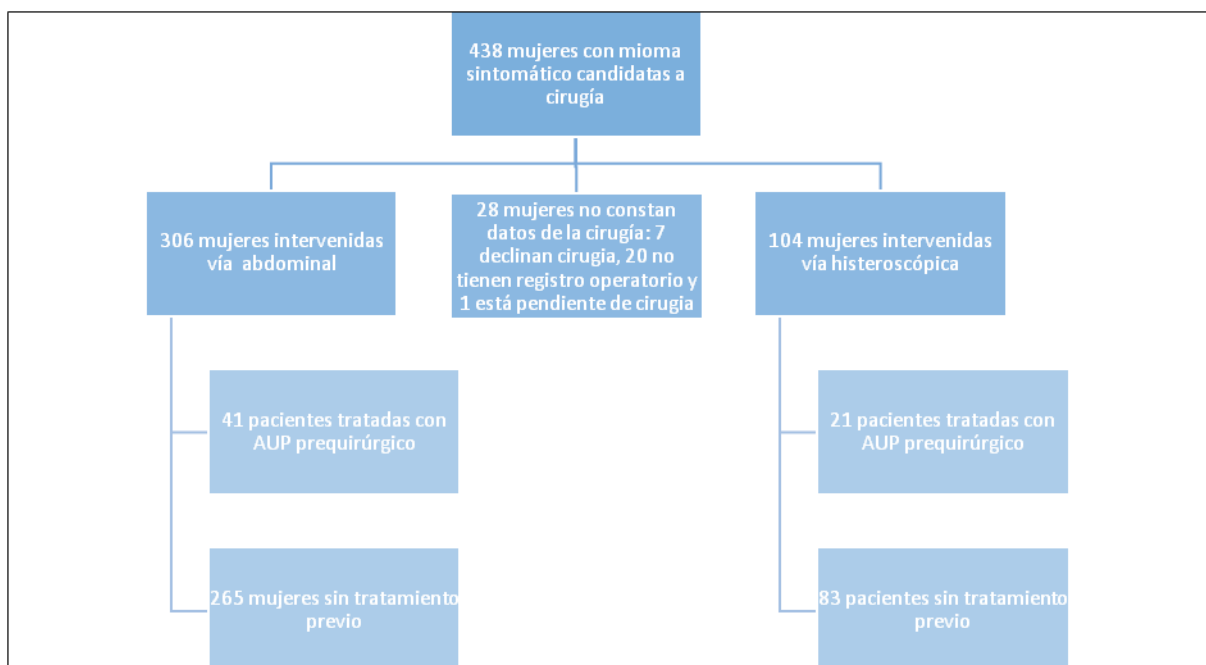


Figura 29. Población a estudio.

4.2 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para efectuar el análisis estadístico las pacientes se conformaron 3 grupos de pacientes:

- *Pacientes tratadas con AUP 5mg vo los 3 meses previos a la cirugía:* 90 pacientes que recibieron AUP previo a cirugía abdominal, miomectomía histeroscópica, que finalmente declinaron la cirugía por mejoría sintomática o de las que no constaban datos operatorios. En este grupo poblacional se efectuaron análisis estadísticos para determinar la eficacia prequirúrgica del AUP en cuanto a la variación del volumen del mioma principal y del nivel de hemoglobina antes y después del tratamiento. Asimismo se analizó el perfil de la paciente respondedora y baja respondedora al fármaco.
- *Pacientes intervenidas de cirugía abdominal:* 306 pacientes. En este grupo se analizó la capacidad del fármaco para interferir en los parámetros intraoperatorios (diferencias entre las pacientes que recibieron AUP y no recibieron AUP en cuanto a la variación de hemoglobina pre y poscirugía, tasa de incisión vertical, tiempo quirúrgico, días de ingreso en UCI, días de ingreso hospitalario, complicaciones, fiebre posoperatoria y reintervención).
- *Pacientes intervenidas de miomectomía histeroscópica:* 104 mujeres sobre las que se analizó el efecto del AUP para interferir sobre los parámetros intra y posoperatorios (tiempo quirúrgico, balance de glicina, porcentaje de resección del mioma en la primera cirugía, número de cirugías precisas hasta el control sintomático, días de ingreso y complicaciones).

4.1.1 POBLACIÓN DE MUJERES TRATADAS CON AUP

ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

La mayor parte de las pacientes tratadas con AUP eran caucásicas, con una edad media cercana a los 44 años, sin anemia y con sobrepeso según los criterios diagnósticos de la OMS (hemoglobina $\leq 11\text{g/dl}$ e IMC ≥ 25). La gran mayoría de mujeres eran nulíparas (el 69% de ellas no tenía abortos y el 42,4% no tenía partos previos). Las pacientes estuvieron en tratamiento con el fármaco una media de 3,75 meses. Las características basales de esta población quedan recogidas en la siguiente tabla y gráficos:

		Edad	IMC	Abortos	Partos	Hb (g/dl)	Volumen uterino (cc)	Volumen del mioma mayor (cc)
N	Válidos	89	48	58	59	86	25	87
	Perdidos	1	42	32	31	4	65	3
Media		44,33	28,08	0,50	1,20	11,24	325,85	129,30
Desv. típ.		7,474	6,12	0,903	1,284	1,95	221,71	135,49
Mínimo		22	18,00	0	0	6,70	122,85	2,24
Máximo		57	46,68	4	4	15,10	1150,49	623,65

Tabla 23. Características basales de las pacientes tratadas con AUP.

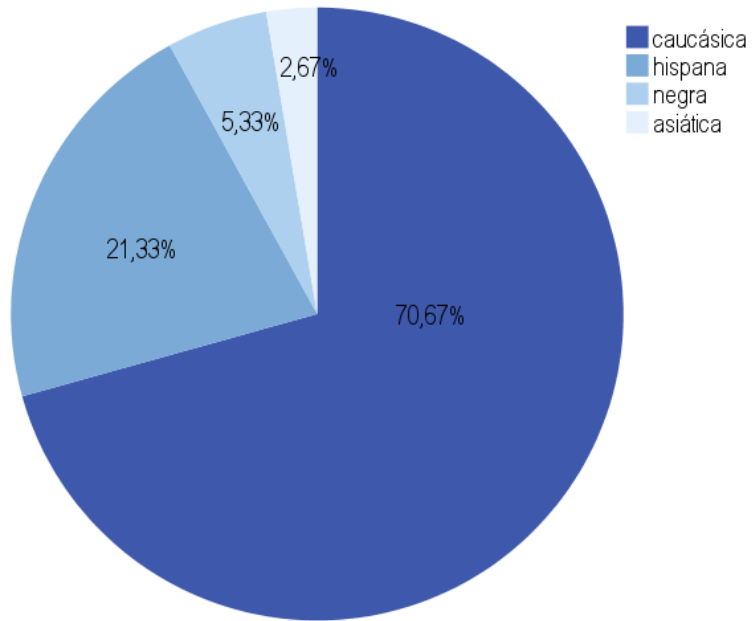


Figura 30. Distribución de la etnicidad.

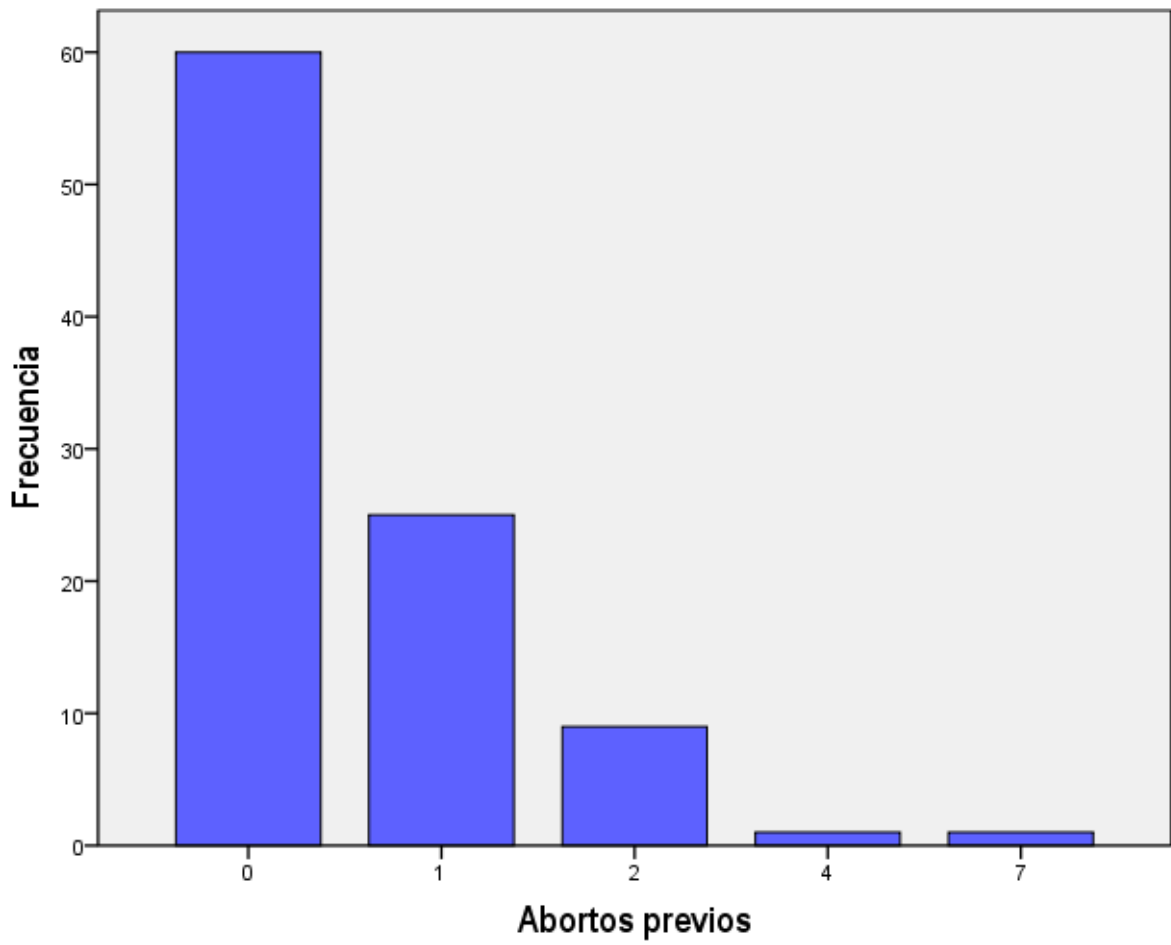


Figura 31. Antecedente de aborto

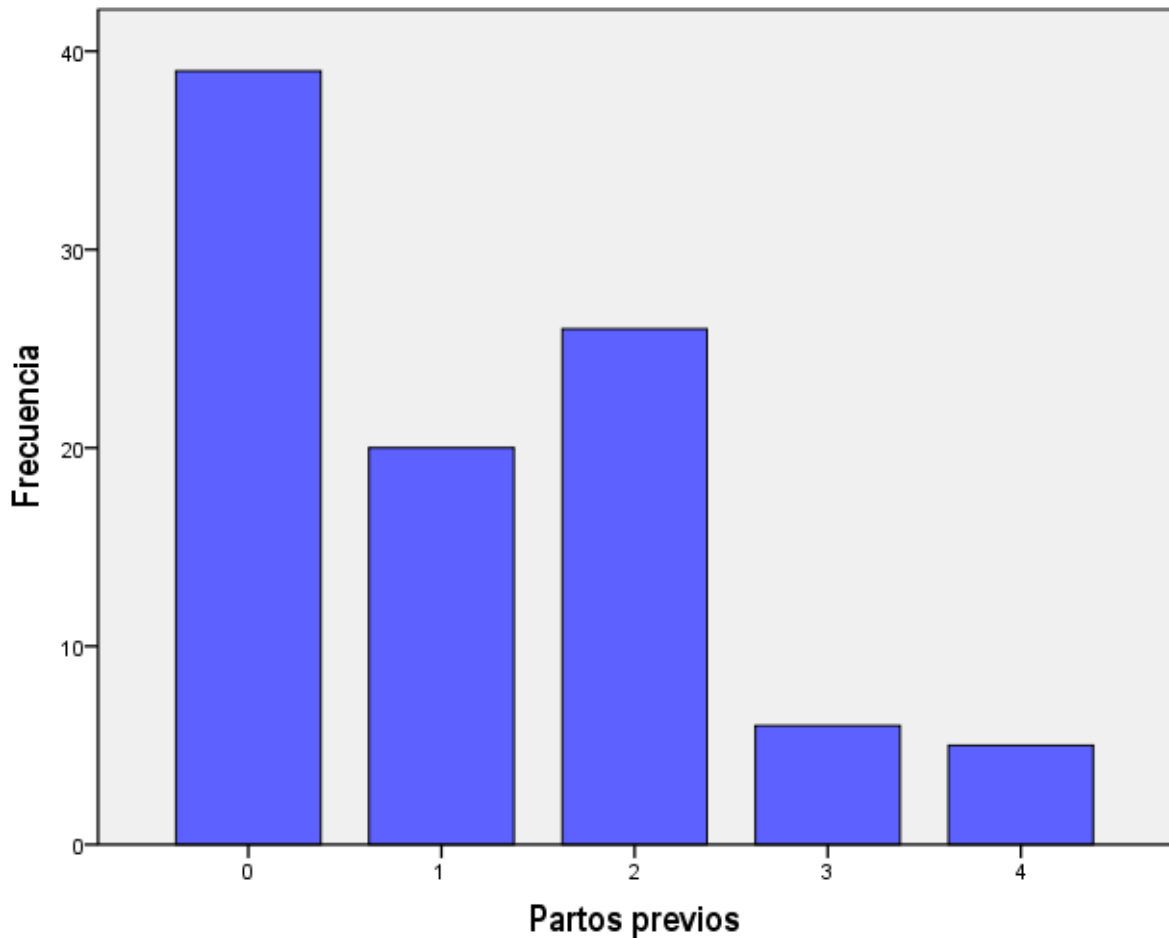


Figura 32. Antecedente de parto previo.

La mayoría de las pacientes presentaban miomas intramurales, seguidas en frecuencia por miomas submucosos, subserosos y panmurales. El volumen uterino basal medio fue de 325,85 cc, lo que se corresponde con una longitud cráneo caudal del útero de 106mm. El volumen basal del mioma de mayor tamaño fue de 129,30 cc, lo que se corresponde con un diámetro mayor de 60mm. Se diagnosticaron con mayor frecuencia miomas múltiples. Las características basales del útero y del mioma de mayor tamaño quedan recogidas en las siguientes tablas y gráficos:

		Diámetro 1 del mioma mayor previo a AUP (mm)	Volumen del mioma mayor previo a AUP (cc)	Diámetro longitudinal del útero previo a AUP (mm)	Volumen uterino previo a AUP (cc)
N	Válidos	86	87	39	25
	Perdidos	4	3	51	65
Media		60,00	129,30	106,49	325,85
Desv. típ.		23,46	135,49	28,57	221,71
Mínimo		19	2,24	70	122,85
Máximo		132	623,65	190	1150,49

Tabla 24. Características basales del mioma de mayor tamaño y del útero.

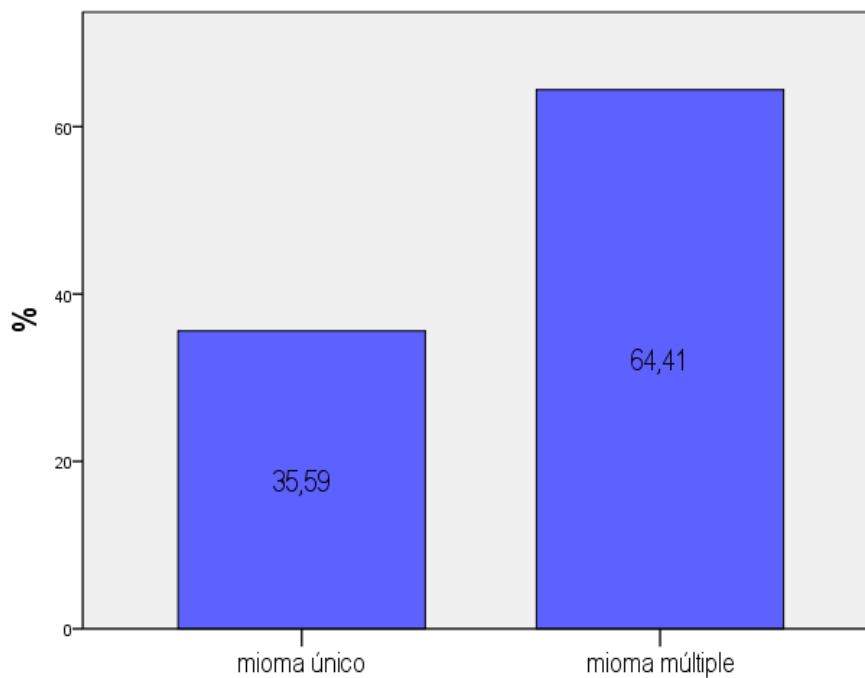


Figura 33. Proporción de miomas múltiples.

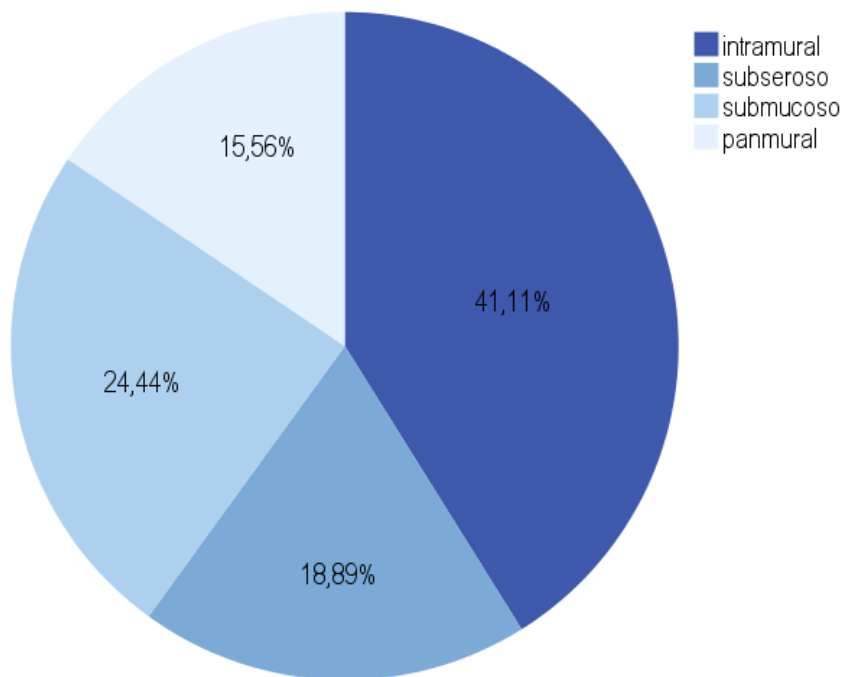


Figura 34. Localización del mioma de mayor tamaño.

La mayoría de las pacientes recibieron AUP prequirúrgico con la intención de disminuir el volumen del mioma (72%), siendo menor la proporción de pacientes que recibieron para disminuir los síntomas relacionados con el sangrado (28%). La mayor parte de las pacientes no refirió efecto secundario alguno (90%). Sólo 9 pacientes comunicaron al personal facultativo algún efecto adverso, siendo los más frecuentes los sofocos (2 pacientes) y la cefalea (2 pacientes). Otros efectos secundarios menos frecuentes pero reportados fueron la sensación de retención hídrica y el empeoramiento de la insuficiencia venosa de miembros inferiores (1 paciente), el spotting (1 paciente) y las mialgias (1 paciente). Sólo se objetivó una paciente con endometrio engrosado (14mm) pero se excluyó malignidad en la biopsia endometrial. En otra paciente no se especifica cuál es el efecto adverso en la historia clínica. Dichos efectos sólo condicionaron el abandono terapéutico en 3 de las 90 pacientes tratadas (3,3%). En dos de los casos de abandono el motivo fue la cefalea y en otro más la sensación de retención hídrica y empeoramiento de la insuficiencia venosa de miembros inferiores.

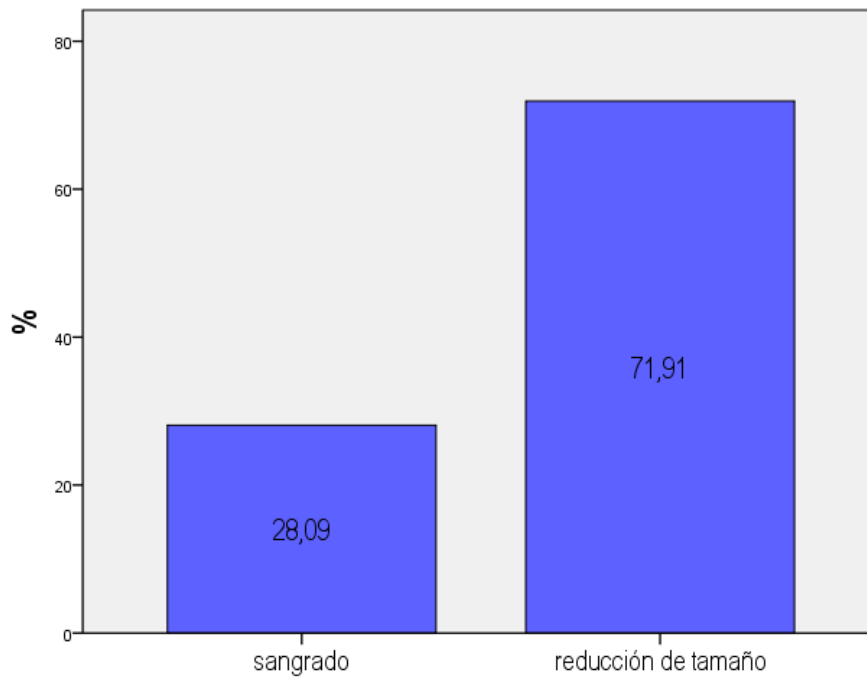


Figura 35. Indicación de la cirugía

Del total de pacientes tratadas con AUP el 11% (7 pacientes) declinan la cirugía que se le había indicado. De estas pacientes, 3 con edades superiores a los 50 años permanecen en amenorrea tras suspender el fármaco, 2 mejoran de su hipermenorrea, 1 reduce el tamaño del mioma y solicita tratamiento con técnicas de reproducción asistida y 1 consigue prolongar en el tiempo el efecto del fármaco haciendo un uso homeopático del mismo.

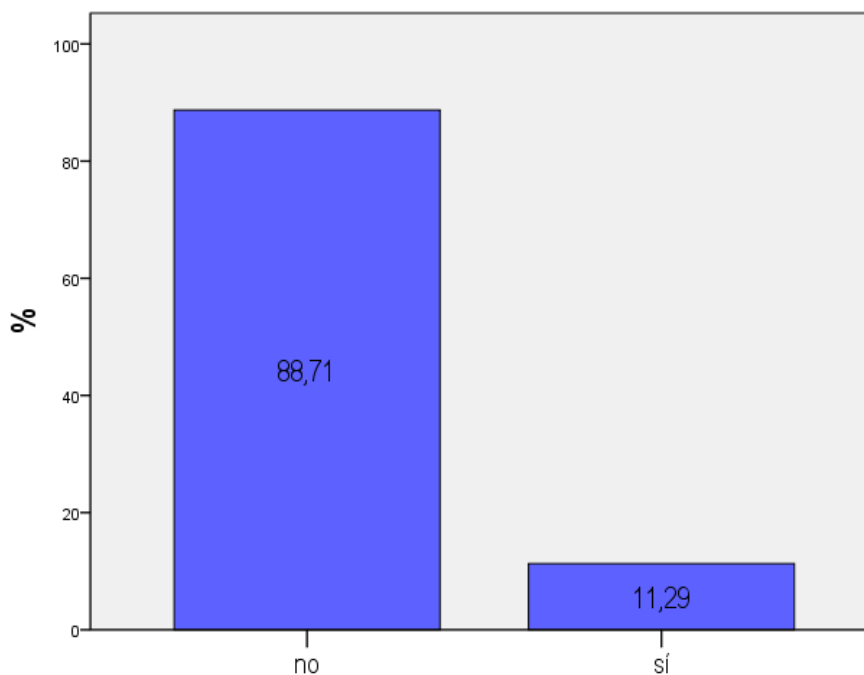


Figura 36. Porcentaje de pacientes que declinan la cirugía

De las 62 pacientes intervenidas mediante cirugía abdominal o resección histeroscópica el 82,26% tienen un diagnóstico histopatológico de mioma, 2 pacientes de adenomioma y 1 paciente de adenomiosis.

Se encontró un caso de gestación tras administración de AUP. Se trata de una paciente con esterilidad y SMA de 2 años de evolución diagnosticada de mioma uterino intramural de 55mm de diámetro mayor. Se le indica tratamiento prequirúrgico con 5 mg diarios de AUP durante tres meses con buena tolerancia al mismo, tras lo cual se objetiva una reducción en el tamaño del mioma de 12mm y remisión de los síntomas de sangrado. La paciente declina la cirugía. A los seis meses de la finalización de la toma del fármaco, se comprueba ecográficamente gestación espontánea gemelar en su inicio, con aborto precoz espontáneo de uno de los gemelos. El embarazo transcurrió posteriormente en los límites de la normalidad. El mioma uterino fue seguido mediante ecografía alcanzando un diámetro máximo de 67mm en la semana 35. El parto se produjo mediante cesárea programada por presentación podálica en la semana 39. Nació un varón sano de 2990 gramos, sin complicaciones postnatales. Tres meses tras la finalización de la gestación el mioma presentaba un tamaño de 44mm en la ecografía de control.

En este grupo poblacional se estudia la efectividad del fármaco en el tratamiento preoperatorio del mioma uterino. Para ello se llevan a cabo tres comparaciones:

- **Nivel de hemoglobina pre y postratamiento:** se encuentran 59 pares válidos para el análisis de medias de muestras apareadas. Al aplicar el test de Kolmogorov-Smirnov con corrección de Lilliefors a la variable resultante de la diferencia de hemoglobinas pre y postratamiento se objetiva que dicha variable no sigue una distribución normal, por lo que se aplica el test de Wilcoxon. El nivel de hemoglobina previa a AUP fue de 10,73 g/dl y el posterior al tratamiento fue de 12,72 g/dl, lo que supone un incremento medio de 1,99 g/dl ($Z = -4,6551$; $P < 0,001$).

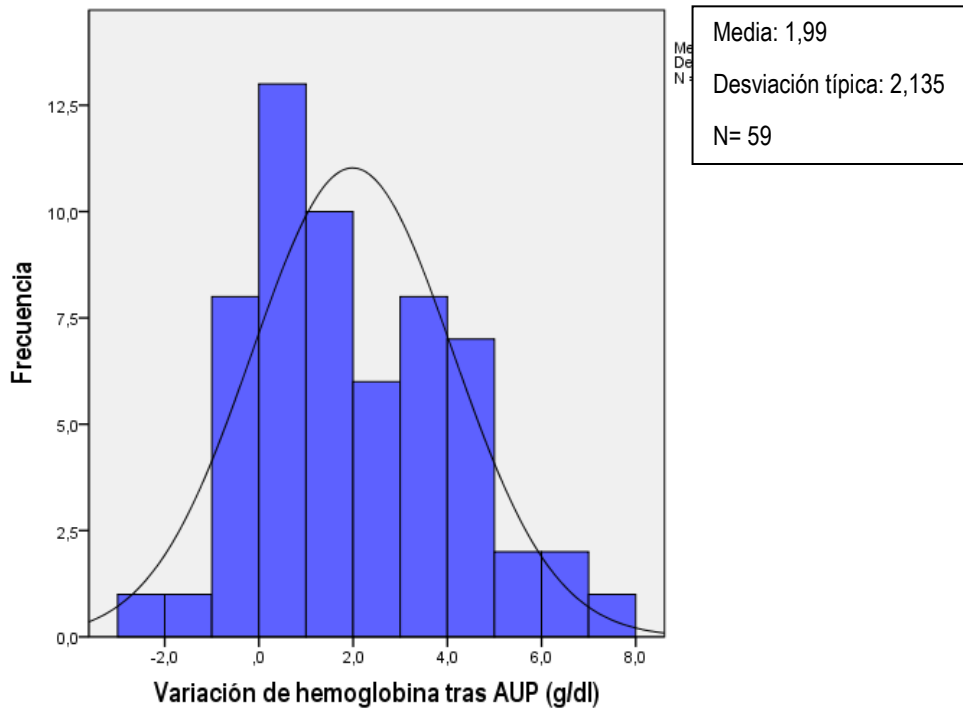


Figura 37. Histograma de la distribución de la variación de hemoglobina tras AUP.

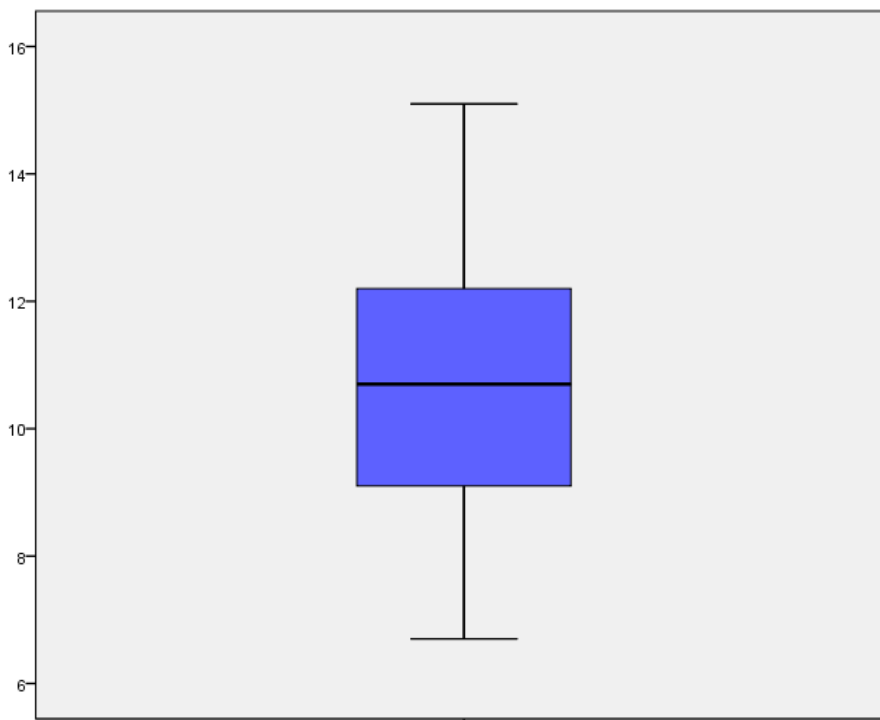
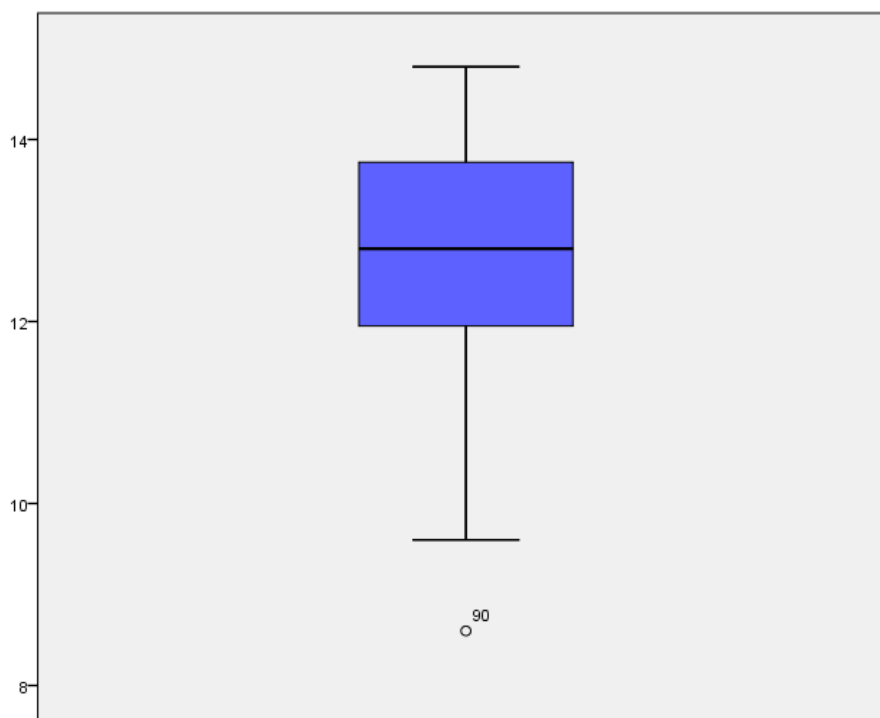


Figura 38. Diagrama de caja de la distribución de hemoglobina previa a AUP.



*Figura 39. Diagrama de caja de la distribución de hemoglobina tras AUP. *Valor atípico: 8,6 g/dl.*

- **Volumen del mioma de mayor tamaño pre y postratamiento:** se encuentran 62 pares de datos válidos para el análisis. La aplicación del test de Kolmogorov-Smirnov con corrección de Lilliefors revela que la distribución no se ajusta a la normal, por lo que se aplica el test de Wilcoxon. La media de volumen del mioma mayor previo al fármaco es de 136,53 cc y posteriormente de 89,40 cc, lo que supone una reducción media de 47,13 cc ($Z = -2,6331$, $P = 0,009$). Esta cifra se corresponde con una reducción porcentual del 34,5% respecto al volumen inicial del mioma.
- **Volumen del útero:** se redujo una media de 21,54cc, lo que se traduce en un 6,6%.

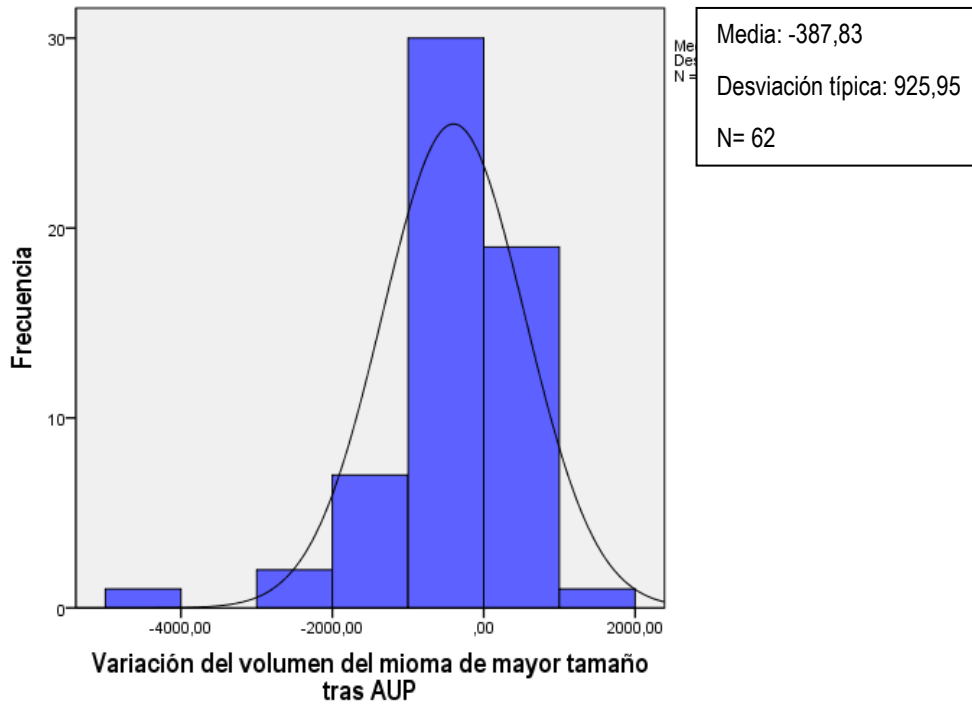


Figura 40. Histograma de la distribución de la variación del volumen uterino tras tratamiento.

- **Diámetro principal del mioma de mayor tamaño:** se cuentan 62 pares de datos válidos para el análisis. Se comprueba la normalidad de la distribución de la variación del diámetro pre y post AUP tras aplicar el test de Kolmogov-Smirnov con corrección de Lilliefors. El diámetro medio del mioma principal antes de la toma del fármaco es de 60,68mm y tras el mismo de 51,82mm, esto es, una reducción media de 8,89mm (IC95% -13,72 -3,99; P=0,001) lo que se corresponde con una reducción del 14,65% respecto al diámetro inicial del mioma.

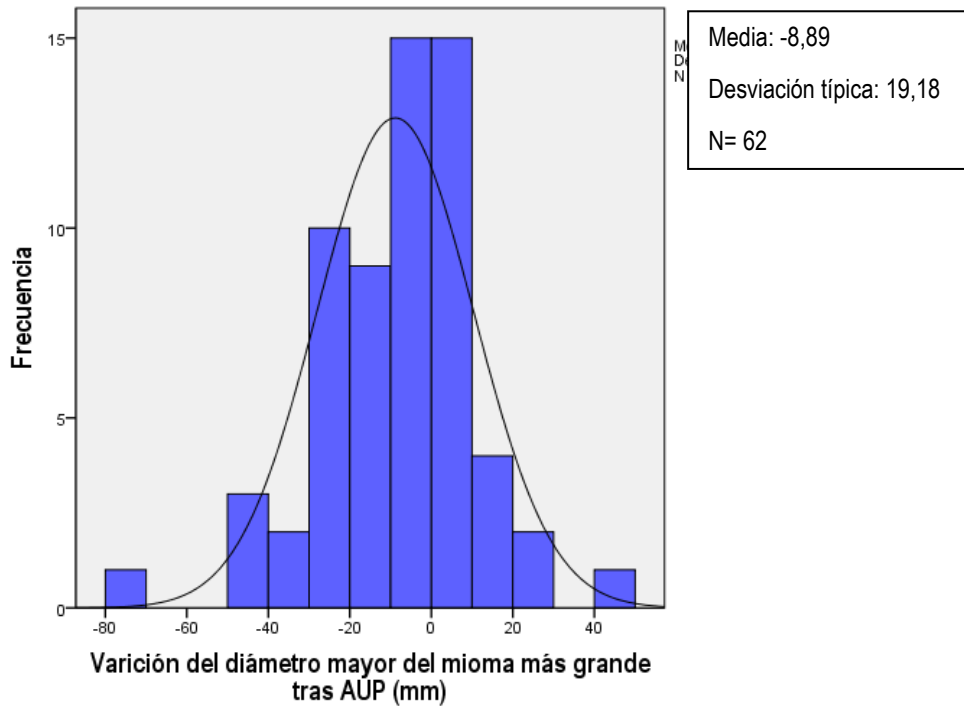


Figura 41. Histograma de la distribución de la variación del diámetro mayor del mioma principal tras AUP.

- **Análisis de la respuesta al fármaco por subgrupos:** se analizó si existía una mejor respuesta al fármaco en cuanto al incremento en el nivel de hemoglobina y el decremento volumen del mioma y del diámetro mayor del mioma principal según la etnicidad de la paciente, la presencia de mioma múltiple o único y la localización del mioma de mayor tamaño. Al aplicar el test de Kolmogorov-Smirnov para valorar la bondad de ajuste a la normal se halló que no cumplían este requisito ni la distribución de la variación del volumen del mioma ni de la variación del diámetro del mioma, por lo que se usó en estos casos el test de Kruskal-Wallis. Se utilizó ANOVA para la otra variable.

Se encontró una mayor reducción absoluta del volumen de los miomas subserosos (-93,90 cc), seguidos de los panmurales (-61,09 cc), intramurales (-34,83 cc) y por último submucosos (+0,06 cc) y esta diferencia alcanza significación estadística (K= 56,50, P<0,001). Esta reducción absoluta traducida en términos porcentuales arroja una reducción para los miomas subserosos del 59,35%; del 28,61% para los intramurales; el 24,62% para los panmurales y un aumento del 0,15% para los submucosos habida cuenta de que los volúmenes medios de los miomas según localización son los siguientes: 158,21 cc para los subserosos; 121,76 cc para los intramurales; 248,09 cc para los panmurales y

39,55cc para los submucosos. También se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la reducción del diámetro mayor del mioma principal según localización: la reducción mayor se produjo en el diámetro de los fibromas subserosos (-16,75 mm) tras los cuales se sitúan los intramurales (-9,40 mm), submucosos (-3,08 mm) y panmurales (-1,00 mm) (K= 57,09; P<0,0001). La variación de hemoglobina también era distinta según la localización del mioma. El mayor incremento se produce en los miomas panmurales (3,45 g/dl) y submucosos (2,26 g/dl) y, si bien esta diferencia no alcanzó significación, la proximidad a la significación hace probable que una muestra con n mayor pueda alcanzarla (P=0,063). Los datos concernientes a la variación de hemoglobina, volumen del mioma y diámetro del mioma se resumen en la siguiente tabla:

		N	Media	Desviación típica	Intervalo de confianza para la media al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Variación del volumen del mioma mayor tras AUP (cc)	intramural	25	-34,83	95,08	-74,07	4,42
	subseroso	16	-93,90	152,46	-175,15	-12,66
	submucoso	12	0,06	23,52	-14,88	15,00
	panmural	9	-61,09	157,96	-182,51	60,32
	Total	62	-47,13	117,25	-76,91	-17,36
Variación del diámetro mayor del mioma más grande tras AUP (mm)	intramural	25	-9,40	14,10	-15,22	-3,58
	subseroso	16	-16,75	24,26	-29,67	-3,83
	submucoso	12	-3,08	12,70	-11,15	4,98
	panmural	9	-1,00	25,24	-20,40	18,40
	Total	62	-8,85	19,17	-13,72	-3,99
Variación de hemoglobina tras AUP (g/dl)	intramural	24	1,83	1,98	1,00	2,67
	subseroso	11	,87	2,17	-,59	2,33
	submucoso	16	2,26	1,99	1,19	3,32
	panmural	8	3,45	2,23	1,59	5,31
	Total	59	1,99	2,13	1,43	2,54

Tabla 25. Análisis por subgrupos: localización del mioma de mayor tamaño.

En el análisis de los subgrupos mioma múltiple o mioma único mediante aplicación de la t de Student se objetivó que los miomas múltiples presentaban mayor ascenso de los niveles de hemoglobina y mayor reducción del volumen y del diámetro mayor del mioma tras el tratamiento con el fármaco que los miomas únicos, sin embargo estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. En concreto la reducción de volumen en los miomas únicos fue del 22,03% y en los miomas múltiples fue del 42,88% sin alcanzar diferencias significativas. Los datos se reflejan en la siguiente tabla:

	Mioma múltiple	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	Significación (P)
Variación de hemoglobina tras AUP (g/dl)	único	14	1,49	1,86	0,50	0,154
	múltiple	28	2,43	2,04	0,39	
Variación del volumen del mioma tras AUP (cc)	único	12	-29,84	121,73	33,76	0,494
	múltiple	30	-58,46	127,15	22,84	
Variación del diámetro mayor tras AUP (mm)	único	13	-8,62	20,60	5,71	0,853
	múltiple	31	-9,74	17,25	3,10	

Tabla 26. Análisis por subgrupos: mioma único vs. mioma múltiple.

Cuando se analizó la influencia de la etnicidad en la respuesta a fármaco mediante el test de ANOVA, se objetivó un mayor incremento de la cifra de hemoglobina en las pacientes hispanas (3,30 g/dl) frente a las caucásicas (1,68 g/dl) y otras etnias aunque no se alcanzó la significación estadística (P=0,167). De igual manera el decremento en el volumen y en el diámetro mayor fueron superiores para las mujeres caucásicas (-54,05 cc –lo que equivale a un 40,88%- y -8,65 mm, respectivamente) y negras (-44,83 cc –lo que equivale a un 50,43%- y -15,00mm, respectivamente), frente a las mujeres de otras etnias (reducción del 5,86% para hispanas y del 18,62% para asiáticas) pero tampoco esta diferencia fue estadísticamente significativa (P=0,797 para la variación de volumen y P= 0,886 para la variación del diámetro). En este hecho

probablemente influyan la escasez de pacientes negras y asiáticas. El subanálisis por etnias se representa en la siguiente tabla:

		N	Media	Desviación típica	Intervalo de confianza para la media al 95%		Significación estadística (P)
					Límite inferior	Límite superior	
Variación de hemoglobina tras AUP (g/dl)	caucásica	34	1,68	2,26	0,89	2,46	P=0,167
	hispana	10	3,30	1,75	2,05	4,55	
	negra	4	1,33	1,93	-1,75	4,40	
	asiática	2	1,10	0,14	-,171	2,37	
	Total	50	1,95	2,17	1,33	2,57	
Variación del volumen del mioma mayor tras AUP (cc)	caucásica	34	-54,05	131,43	-99,91	-8,19	P=0,797
	hispana	9	-8,28	105,38	-89,29	72,72	
	negra	4	-44,83	48,75	-122,41	32,75	
	asiática	1	-21,88	.	.	.	
	Total	48	-44,03	120,41	-79,00	-9,07	
Variación del diámetro mayor del mioma más grande tras AUP (mm)	caucásica	34	-8,65	21,54	-16,16	-1,13	P=0,886
	hispana	9	-5,89	13,79	-16,49	4,71	
	negra	4	-15,00	10,231	-31,28	1,28	
	asiática	1	-4,00	.	.	.	
	Total	48	-8,56	19,235	-14,15	-2,98	

Tabla 27 Análisis por subgrupos: etnicidad.

- Análisis de las características de la baja respondedora: a efectos de análisis se procedió a la división de las mujeres según la reducción porcentual del volumen del mioma de mayor tamaño. Se catalogaron como bajas respondedoras aquéllas que habían obtenido una reducción de volumen por debajo del 15%. Se encontró que la baja respondedora frente a la normorrespondedora presentaba un IMC inferior (26,40 vs. 30,10; P=0,023), un diámetro del fibroma principal más pequeño (53,89 mm vs. 65,91 mm; P=0,040), un volumen del mioma menor (96,38 cc vs. 107,50 cc; P=0,004) y una longitud cráneo caudal del útero menor (95,75mm vs. 124,13mm; P=0,03). No se encontraron

diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la edad, número de abortos o partos previos ni cifra de hemoglobina basal. Las diferencias entre la baja respuesta y la normorrespuesta se exponen en la siguiente tabla:

Disminución de volumen del mioma	N	Media	Desviación típica	Intervalo de confianza para la media al 95%		P	
				Límite inferior	Límite superior		
Edad	superior al 15%	34	45,84	8,09	43,02	48,66	0,360
	inferior al 15%	27	44,06	6,61	41,45	46,68	
	Total	61	45,05	7,46	43,14	46,96	
Índice de masa corporal	superior al 15%	20	30,10	6,53	27,94	34,05	0,023
	inferior al 15%	16	26,40	4,58	23,96	28,85	
	Total	36	28,96	6,12	26,89	31,03	
Abortos previos	superior al 15%	24	0,46	0,72	0,15	0,76	0,430
	inferior al 15%	20	0,70	1,26	0,11	1,29	
	Total	44	0,57	1,0	0,26	0,87	
Parto previos	superior al 15%	25	1,44	1,23	0,93	1,95	0,244
	inferior al 15%	20	1,00	1,26	0,41	1,59	
	Total	45	1,24	1,25	0,87	1,62	
Hemoglobina previa a AUP (g/dl)	superior al 15%	35	11,20	1,84	10,57	11,83	0,770
	inferior al 15%	27	11,05	2,10	10,23	11,89	
	Total	62	11,13	1,94	10,65	11,63	
Diámetro 1 del mioma previo a AUP (mm)	superior al 15%	35	65,91	23,21	57,94	73,89	0,040
	inferior al 15%	27	53,89	21,10	45,54	62,23	
	Total	62	60,68	22,94	54,85	66,50	
Diámetro longitudinal del útero previo a AUP (mm)	superior al 15%	15	124,13	30,52	107,23	141,03	0,030
	inferior al 15%	16	95,75	16,95	86,72	104,78	
	Total	31	109,48	28,04	99,20	119,77	
Volumen del mioma previo a AUP (cc)	superior al 15%	35	107,50	158,12	113,19	221,82	0,044
	inferior al 15%	27	96,38	97,17	57,94	134,82	
	Total	62	136,53	138,65	101,32	171,74	

Tabla 28. Análisis del perfil de baja respondedora.

El ANOVA reveló que entre las mujeres con baja respuesta había una proporción mayor de hispanas y de miomas únicos, pero estos resultados no alcanzaron significación estadística. Estos datos se muestran en las siguientes tablas:

			Disminución de volumen del mioma inferior al 15%		Total
			reducción de volumen superior al 15%	reducción de volumen inferior al 15%	
Etnia	caucásica	Recuento	20	14	34
		% dentro de Disminución de volumen del mioma inferior al 15%	71,4%	70,0%	70,8%
	hispana	Recuento	4	5	9
		% dentro de Disminución de volumen del mioma inferior al 15%	14,3%	25,0%	18,8%
	negra	Recuento	3	1	4
		% dentro de Disminución de volumen del mioma inferior al 15%	10,7%	5,0%	8,3%
	asiática	Recuento	1	0	1
		% dentro de Disminución de volumen del mioma inferior al 15%	3,6%	0,0%	2,1%
Total	Recuento	28	20	48	
	% dentro de Disminución de volumen del mioma inferior al 15%	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabla 29. Etnicidad en la baja respondedora.

*P= 0,596

			Disminución de volumen del mioma inferior al 15%		Total
			reducción de volumen superior al 15%	reducción de volumen inferior al 15%	
Mioma múltiple	mioma único	Recuento	5	8	13
		% dentro de Disminución de volumen del mioma inferior al 15%	20,8%	40,0%	29,5%
	mioma múltiple	Recuento	19	12	31
		% dentro de Disminución de volumen del mioma inferior al 15%	79,2%	60,0%	70,5%
Total		Recuento	24	20	44
		% dentro de Disminución de volumen del mioma inferior al 15%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 30. Proporción de mioma múltiple en la baja respondedora.

*P= 0,165

- **Análisis de las características de la gran respondedora:** de igual manera se analizaron las características basales de las mujeres cuyo mioma se había reducido en más del 50% respecto al volumen inicial. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de las mujeres con reducción del volumen por encima del 50% y por debajo del 50% en cuanto a edad, IMC, número de abortos o partos previos ni nivel de hemoglobina. Sí se apreció, por el contrario, que las mujeres con buena respuesta al fármaco eran portadoras

de miomas con diámetros mayores (68,74 mm vs. 55,92 mm; P=0,032), mayores longitudes uterinas (131,88 vs. 101,70; P=0,006) y volúmenes mayores de mioma (180,81 vs. 110,41; P=0,053). La siguiente tabla compila los datos que definen el perfil de las mujeres con respuesta volumétrica superior al 50%:

Reducción de volumen	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		P	
					Límite inferior	Límite superior		
Edad	inferior al 50%	39	45,59	7,03	1,13	43,31	47,87	0,459
	superior al 50%	22	44,10	8,26	1,76	40,44	47,76	
	Total	61	45,05	7,46	0,96	43,14	46,96	
Índice de masa corporal	inferior al 50%	23	27,86	5,81	1,21	25,35	30,37	0,155
	superior al 50%	13	30,90	6,42	1,78	27,02	34,78	
	Total	36	28,96	6,12	1,02	26,89	31,03	
Abortos previos	inferior al 50%	29	0,55	1,09	0,20	0,14	0,97	0,881
	superior al 50%	15	0,60	0,83	0,21	0,14	1,06	
	Total	44	0,57	1,00	0,15	0,26	0,87	
Parto previos	inferior al 50%	30	1,20	1,24	0,23	0,74	1,66	0,739
	superior al 50%	15	1,33	1,29	0,33	0,62	2,05	
	Total	45	1,24	1,25	0,19	0,87	1,62	
Hemoglobina previa a AUP (g/dl)	inferior al 50%	39	11,23	2,07	0,33	10,56	11,91	0,621
	superior al 50%	23	10,98	1,72	0,36	10,23	11,72	
	Total	62	11,14	1,94	0,25	10,65	11,63	
Diámetro 1 del mioma previo a AUP (mm)	inferior al 50%	39	55,92	21,70	3,47	48,89	62,96	0,032
	superior al 50%	23	68,74	23,18	4,83	58,72	78,76	
	Total	62	60,68	22,94	2,91	54,85	66,50	
Diámetro longit. del útero previo AUP (mm)	inferior al 50%	23	101,70	19,18	4,00	93,40	109,99	0,006
	superior al 50%	8	131,88	37,95	13,42	100,15	163,60	
	Total	31	109,48	28,04	5,04	99,20	119,77	
Volumen del mioma mayor previo a AUP (cc)	inferior al 50%	39	110,41	115,71	18,53	72,90	147,92	0,053
	superior al 50%	23	180,81	164,07	34,21	109,87	251,76	
	Total	62	136,53	138,65	17,61	101,32	171,74	

Tabla 31. Características de las mujeres con reducción del volumen del mioma por encima del 50%

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de miomas múltiples o de las distintas etnias en las grandes respondedoras. Las siguientes tablas recogen esta información:

			Disminución del volumen del mioma superior al 50%		Total
			reducción del volumen inferior al 50%	reducción del volumen superior al 50%	
Mioma múltiple	mioma único	Recuento	8	5	13
		% dentro de Disminución del volumen del mioma superior al 50%	27,6%	33,3%	29,5%
	mioma múltiple	Recuento	21	10	31
		% dentro de Disminución del volumen del mioma superior al 50%	72,4%	66,7%	70,5%
Total		Recuento	29	15	44
		% dentro de Disminución del volumen del mioma superior al 50%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 32. Presencia de mioma múltiple en la gran respondedora.

*P=0328

			Disminución del volumen del mioma superior al 50%		Total
			reducción del volumen inferior al 50%	reducción del volumen superior al 50%	
Etnia	caucásica	Recuento	23	11	34
		% dentro de Disminución del volumen del mioma superior al 50%	74,2%	64,7%	70,8%
	hispana	Recuento	6	3	9
		% dentro de Disminución del volumen del mioma superior al 50%	19,4%	17,6%	18,8%
	negra	Recuento	1	3	4
		% dentro de Disminución del volumen del mioma superior al 50%	3,2%	17,6%	8,3%
	asiática	Recuento	1	0	1
		% dentro de Disminución del volumen del mioma superior al 50%	3,2%	,0%	2,1%
Total	Recuento	31	17	48	
	% dentro de Disminución del volumen del mioma superior al 50%	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabla 33. Etnicidad en la gran respondedora.

*P=0,692

4.1.2 POBLACIÓN DE MUJERES INTERVENIDAS DE MIOMAS VÍA ABDOMINAL

En esta muestra la componen 306 mujeres de las cuales 41 reciben tratamiento preoperatorio con AUP.

ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

Al analizar las características basales de la población de mujeres intervenidas de miomas vía abdominal que habían recibido AUP preoperatorio frente a las que no lo habían recibido, se observó aplicando el test de la t de Student que ambas poblaciones

no presentaban medias estadísticamente diferentes en su edad, IMC, número de abortos o partos previos, tamaño uterino medido en semanas, longitud cráneo caudal del útero, volumen uterino, diámetro mayor del mioma principal o volumen del mioma. Sí que se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al nivel de hemoglobina preoperatoria de ambos grupos, siendo éste más elevado entre las pacientes que no habían recibido el fármaco vs. aquéllas que lo habían recibido (12,94 vs. 12, 15; $P=0,005$). Lo mismo ocurrió en cuanto al hematocrito preoperatorio 39,09% para las mujeres no tratadas vs. 37,04% para las mujeres tratadas con AUP ($P=0,005$). En cualquier caso, la media de hemoglobina de ninguno de los dos grupos alcanzó el rango de anemia.

En el análisis de las variables cualitativas no se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a etnia, antecedente de cirugía abdominal, antecedente de cirugía de miomas, presencia de mioma múltiple, posición del mioma principal o intervención realizada.

Las características basales de ambas poblaciones se representan en las siguientes tablas:

	AUP	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	Significación (P)
Edad	no	263	44,34	6,92	0,43	0,773
	sí	39	43,99	7,59	1,21	
Índice de masa corporal	no	215	27,08	4,95	0,34	0,124
	sí	35	28,49	5,24	0,89	
Abortos previos	no	236	0,50	0,96	0,06	0,956
	sí	37	0,51	0,90	0,15	
Partos previos	no	235	1,02	1,26	0,08	0,452
	sí	37	1,19	1,24	0,20	
Tamaño uterino (semanas)	no	154	16,31	3,76	0,30	0,494
	sí	21	16,90	3,38	0,74	
Diámetro longitudinal uterino (mm)	no	187	108,37	29,24	2,14	0,280
	sí	27	114,89	29,24	5,63	
Volumen uterino (cc)	no	101	371,51	278,28	27,09	0,778
	sí	16	392,32	243,78	60,94	
Diámetro 1 del mioma mayor (mm)	no	261	79,70	30,960	1,92	0,118
	sí	41	71,80	22,216	3,47	
Volumen del mioma mayor (cc)	no	261	291,87	457,74	28,33	0,137
	sí	41	184,24	159,38	24,89	
Hemoglobina prequirúrgica (g/dl)	no	257	12,94	1,53	0,10	0,005
	sí	38	12,15	1,92	0,31	
Hematocrito prequirúrgico (g/dl)	no	257	39,09	4,05	0,25	0,005
	sí	38	37,04	5,05	0,82	

Tabla 34. Características basales de las mujeres intervenidas vía abdominal según recibieron o no AUP preoperatorio (variables cuantitativas).

			Indicación de AUP		Total	
			no	sí		
Etnia	blanca	Recuento	152	24	176	
		% dentro de Indicación de AUP	75,6%	64,9%	73,9%	
	sudamericana	Recuento	40	9	49	
		% dentro de Indicación de AUP	19,9%	24,3%	20,6%	
	negra	Recuento	5	3	8	
		% dentro de Indicación de AUP	2,5%	8,1%	3,4%	
	asiática	Recuento	3	1	4	
		% dentro de Indicación de AUP	1,5%	2,7%	1,7%	
	otras	Recuento	1	0	1	
		% dentro de Indicación de AUP	0,5%	0,0%	0,4%	
	Total		Recuento	201	37	238
			% dentro de Indicación de AUP	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 35. Prevalencia de etnia entre las usuarias y no usuarias de AUP.

*P=0,382.

			Indicación de AUP		Total
			no	sí	
Cirugía abdominal previa	no	Recuento	160	23	183
		% dentro de Indicación de AUP	60,6%	56,1%	60,0%
	sí	Recuento	104	18	122
		% dentro de Indicación de AUP	39,4%	43,9%	40,0%
Total		Recuento	264	41	305
		% dentro de Indicación de AUP	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 36. Prevalencia de antecedente de cirugía abdominal previa entre las usuarias y no usuarias de AUP.

*P=0,584.

			Indicación de AUP		Total
			no	sí	
Cirugía previa de mioma	no	Recuento	236	34	270
		% dentro de Indicación de AUP	89,1%	82,9%	88,2%
	sí	Recuento	29	7	36
		% dentro de Indicación de AUP	10,9%	17,1%	11,8%
Total		Recuento	265	41	306
		% dentro de Indicación de AUP	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 37. Prevalencia de cirugía previa de mioma entre las usuarias y no usuarias de AUP.

*P=0,257.

			Indicación de AUP		Total
			no	sí	
Mioma múltiple	no	Recuento	98	14	112
		% dentro de Indicación de AUP	37,0%	34,1%	36,6%
	sí	Recuento	167	27	194
		% dentro de Indicación de AUP	63,0%	65,9%	63,4%
Total		Recuento	265	41	306
		% dentro de Indicación de AUP	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 38. Prevalencia de mioma múltiple entre las usuarias y no usuarias de AUP.

*=0,726.

			Indicación de AUP		Total
			no	sí	
Número de miomas	mioma único	Recuento	98	14	112
		% dentro de Indicación de AUP	40,2%	35,9%	39,6%
	2 a 3 miomas	Recuento	85	9	94
		% dentro de Indicación de AUP	34,8%	23,1%	33,2%
	4 a 6 miomas	Recuento	19	7	26
		% dentro de Indicación de AUP	7,8%	17,9%	9,2%
	más de 6 miomas	Recuento	42	9	51
		% dentro de Indicación de AUP	17,2%	23,1%	18,0%
Total		Recuento	244	39	283
		% dentro de Indicación de AUP	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 39. Prevalencia de mioma múltiple (categorías: único, 2-3, 4-6, >6 miomas) entre las usuarias y no usuarias de AUP. *P=0,113.

			Indicación de AUP		Total
			no	sí	
Posición del mioma mayor	intramural	Recuento	96	20	116
		% dentro de Indicación de AUP	44,7%	50,0%	45,5%
	subseroso	Recuento	81	10	91
		% dentro de Indicación de AUP	37,7%	25,0%	35,7%
	submucoso	Recuento	4	2	6
		% dentro de Indicación de AUP	1,9%	5,0%	2,4%
	panmural	Recuento	34	8	42
		% dentro de Indicación de AUP	15,8%	20,0%	16,5%
Total		Recuento	215	40	255
		% dentro de Indicación de AUP	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 40. Localización de los miomas entre las usuarias y no usuarias de AUP. *P=0,321.

			Indicación de AUP		Total
			no	sí	
Cirugía realizada	histerectomía laparotómica	Recuento	164	23	187
		% dentro de Indicación de AUP	62,1%	60,5%	61,9%
	histerectomía laparoscópica	Recuento	40	7	47
		% dentro de Indicación de AUP	15,2%	18,4%	15,6%
	miomectomía laparotómica	Recuento	49	8	57
		% dentro de Indicación de AUP	18,6%	21,1%	18,9%
	miomectomía laparoscópica	Recuento	11	0	11
		% dentro de Indicación de AUP	4,2%	,0%	3,6%
Total	Recuento	264	38	302	
	% dentro de Indicación de AUP	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabla 41. Prevalencia de los distintos tipos de cirugías abdominales entre las usuarias y no usuarias de AUP.
 *P=0,586.

ESTADÍSTICA ANALÍTICA

- **Análisis del sangrado intraoperatorio:** para estimar el sangrado en el curso de la cirugía se calcula una variable resultante de la resta de la hemoglobina preoperatoria a la hemoglobina posoperatoria. La aplicación del test de Student revela que el sangrado operatorio de las mujeres en tratamiento con AUP es menor que el de las mujeres sin tratamiento (-0,997 g/dl vs. -1,660 g/dl), aunque esta diferencia no alcanzo significación estadística (P=0,098). Cuando se analizó la variación del hematocrito tras la cirugía, se objetivó que las mujeres que no habían recibido AUP tenían un descenso de 5,55 puntos porcentuales y las que sí lo habían recibido, 3,04 puntos porcentuales (P=0,002).

- **Análisis del tiempo quirúrgico:** no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo operatorio de ambos grupos. El tiempo para las tratadas fue mayor que para las no tratadas (147,27 minutos frente a 131,09 minutos, P=0,062)
- **Análisis del tiempo de ingreso en UCI:** no se objetivaron diferencias significativas entre ambos grupos.
- **Análisis del tiempo de ingreso hospitalario:** las mujeres usuarias de AUP tuvieron una estancia media más corta que las no usuarias (3,78 días frente a 4,07 días) sin alcanzar significación estadística (P=0,743).

Los resultados de estas variables se muestran en la siguiente tabla:

	Indicación de AUP	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	Significación (P)
Tiempo quirúrgico (minutos)	no	262	131,09	46,56	2,877	0,062
	sí	37	147,27	65,22	10,72	
Tiempo de ingreso en UCI (días)	no	264	0,17	0,73	0,05	0,743
	sí	37	0,22	0,71	0,12	
Tiempo de ingreso hospitalario (días)	no	264	4,07	2,77	0,17	0,536
	sí	37	3,78	1,44	0,24	

Tabla 42. Diferencias en cuanto a tiempo operatorio, estancia en UCI y estancia hospitalaria de las pacientes tratadas y no tratadas con AUP.

- **Análisis de la prevalencia de incisión vertical:** en la comparativa de ambos grupos, el test de χ^2 reveló que la incisión vertical era más frecuente entre las mujeres que no habían recibido el fármaco frente a aquellas que lo habían recibido, si bien la diferencia no alcanzó significación estadística. Los resultados se explican en la siguiente tabla:

			Indicación de AUP		Total
			no	sí	
Incisión realizada	horizontal	Recuento	141	22	163
		% dentro de Indicación de AUP	68,1%	71,0%	68,5%
	vertical	Recuento	66	9	75
		% dentro de Indicación de AUP	31,9%	29,0%	31,5%
Total		Recuento	207	31	238
		% dentro de Indicación de AUP	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 43. Análisis de la prevalencia de la incisión vertical.

*P=0,750

- Análisis de la prevalencia de apertura de cavidad en las miomectomías: no existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la apertura de cavidad entre el grupo de usuarias de AUP y las no usuarias, lo cual queda reflejado en la siguiente tabla:

			Indicación de AUP		Total
			no	sí	
Apertura de cavidad	no	Recuento	35	7	42
		% dentro de Indicación de AUP	72,9%	77,8%	73,7%
	sí	Recuento	13	2	15
		% dentro de Indicación de AUP	27,1%	22,2%	26,3%
Total		Recuento	48	9	57
		% dentro de Indicación de AUP	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 44. Diferencias en la apertura de cavidad uterina entre el grupo de usuarias de AUP y de no usuarias

*P= 0,761

- **Análisis de la prevalencia de hemotransfusión:** no existen diferencias estadísticamente significativas en la hemotransfusión entre los dos grupos. Los datos numéricos se aportan en la siguiente tabla:

			Indicación de AUP		Total
			no	sí	
Hemotransfusión	no	Recuento	247	35	282
		% dentro de Indicación de AUP	93,6%	92,1%	93,4%
	sí	Recuento	17	3	20
		% dentro de Indicación de AUP	6,4%	7,9%	6,6%
Total		Recuento	264	38	302
		% dentro de Indicación de AUP	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 45. Análisis de la hemotransfusión entre las usuarias de AUP y las no usuarias.

*P=0,726.

- **Análisis de la prevalencia de reintervención:** fueron reintervenidas con menos frecuencia las pacientes a las que les fue prescrito el fármaco de manera preoperatoria que a las que no se les prescribió, 2,6% vs. 6,1%, si bien la diferencia no alcanzó la significación.

			Indicación de AUP		Total
			no	sí	
Reintervención	no	Recuento	248	37	285
		% dentro de Indicación de AUP	93,9%	97,4%	94,4%
	sí	Recuento	16	1	17
		% dentro de Indicación de AUP	6,1%	2,6%	5,6%
Total		Recuento	264	38	302
		% dentro de Indicación de AUP	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 46. Análisis de la prevalencia de la reintervención en el grupo de mujeres que recibieron AUP y las que no lo recibieron.

*P=0,706

- **Análisis de las complicaciones:** en general, puede decirse que las complicaciones de toda índole fueron menos frecuentes en el grupo de tratamiento frente al de no tratamiento (8,1% vs. 12,5%), sin alcanzar significación estadística. La complicación más frecuente en los dos grupos fue el sangrado posoperatorio, seguido de las complicaciones infecciosas. La lesión a víscera adyacente más frecuente fue la del aparato urinario. Ninguna de las mujeres que presentó fiebre en el posoperatorio pertenecían al grupo de AUP. En las siguientes tablas se recoge la frecuencia de las complicaciones posoperatorias:

			Indicación de AUP		Total
			no	sí	
Complicación posoperatoria	no	Recuento	230	34	264
		% dentro de Indicación de AUP	87,5%	91,9%	88,0%
	sí	Recuento	33	3	36
		% dentro de Indicación de AUP	12,5%	8,1%	12,0%
Total		Recuento	263	37	300
		% dentro de Indicación de AUP	100,0%	100,0%	100,0%

*Tabla 47. Prevalencia de las complicaciones posoperatorias en el grupo de mujeres usuarias de AUP y las no usuarias. *P=0,593*

			Indicación de AUP		Total
			no	sí	
Fiebre posoperatoria	no	Recuento	255	38	293
		% dentro de Indicación de AUP	96,6%	100,0%	97,0%
	sí	Recuento	9	0	9
		% dentro de Indicación de AUP	3,4%	,0%	3,0%
Total		Recuento	264	38	302
		% dentro de Indicación de AUP	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 48. Prevalencia de fiebre posoperatoria entre las mujeres que recibieron AUP y las que no lo recibieron,

**P= 0,609*

			Indicación de AUP	Total
--	--	--	-------------------	-------

		no	sí		
Tipo de complicación	ninguna	Recuento	231	34	265
		% dentro de Indicación de AUP	87,5%	89,5%	87,7%
	sangrado	Recuento	15	2	17
		% dentro de Indicación de AUP	5,7%	5,3%	5,6%
	complicación aparato urinario	Recuento	4	1	5
		% dentro de Indicación de AUP	1,5%	2,6%	1,7%
	complicación digestiva	Recuento	2	0	2
		% dentro de Indicación de AUP	0,8%	0,0%	,7%
	infección	Recuento	6	0	6
		% dentro de Indicación de AUP	2,3%	0,0%	2,0%
	otros	Recuento	6	1	7
		% dentro de Indicación de AUP	2,3%	2,6%	2,3%
Total	Recuento	264	38	302	
	% dentro de Indicación de AUP	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabla 49. Descripción de las complicaciones posoperatorias.

4.1.3 POBLACIÓN DE MUJERES INTERVENIDAS MEDANTE MIOMECTOMÍA HISTROSCÓPICA

ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

En las 104 mujeres sometidas a miomectomía histeroscópica se estudian las diferencias entre el grupo que recibió AUP y el que no lo recibió en cuanto a edad, IMC, número de abortos y partos previos, volumen del mioma de mayor tamaño, volumen del mioma submucoso. Se obtienen diferencias estadísticamente significativas entre las medias del volumen del mioma submucoso de ambos grupos. Esto significa que los facultativos de manera natural tienden a indicar el fármaco en miomas de mayor tamaño y que los grupos, si permanecieran de esta forma, no serían

comparables para el análisis estadístico. La siguiente tabla resume las diferencias entre los dos grupos:

	Tratamiento con AUP	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	Significación (P)
Edad	no	83	44,25	6,85	0,75	0,831
	sí	21	44,62	8,18	1,78	
Índice de masa corporal	no	63	26,81	5,45	0,69	0,478
	sí	16	27,96	6,71	1,68	
Abortos previos	no	79	0,57	1,01	0,11	0,882
	sí	17	0,53	1,01	0,24	
Partos previos	no	79	1,10	1,11	0,12	0,427
	sí	17	1,35	1,49	0,36	
Número total de miomas	no	79	2,22	1,53	0,17	0,402
	sí	20	1,90	1,37	0,31	
Volumen del mioma de mayor tamaño (cc)	no	77	20,07	31,52	3,59	0,529
	sí	21	24,59	16,41	3,58	
Volumen del mioma submucoso (cc)	no	74	7,60	12,42	1,44	<0,001
	sí	15	20,90	12,25	2,97	

Tabla 50. Diferencias de las características basales entre las mujeres usuarias y no usuarias de AUP en la miomectomía histeroscópica.

Para subsanar las diferencias entre ambos grupos y hacer dos grupos comparables en sus características basales entre usuarias y no usuarias de AUP se seleccionan casos hasta dejar dos grupos de mujeres comparables en sus características basales y aptas para el análisis comparativo. En la siguiente tabla se definen las características de este nuevo grupo (n total=49, n grupo AUP=14, n grupo no AUP: 35):

	Tratamiento con AUP	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	Significación (P)
Edad	no	33	47,09	7,77	1,35	0,236
	sí	15	44,07	8,76	2,26	
Índice de masa corporal	no	24	28,45	6,10	1,24	0,867
	sí	11	28,84	6,92	2,09	
Abortos previos	no	31	0,65	0,84	0,15	0,878
	sí	13	0,69	1,11	0,31	
Partos previos	no	31	1,39	1,26	0,23	0,611
	sí	13	1,62	1,56	0,43	
Número total de miomas	no	31	1,94	1,39	0,25	0,748
	sí	15	1,80	1,21	0,31	
Volumen del mioma de mayor tamaño (cc)	no	31	23,10	32,49	5,84	0,780
	sí	15	25,53	10,93	2,82	
Volumen del mioma submucoso (cc)	no	33	14,94	15,82	2,75	0,067
	sí	15	23,39	10,71	2,77	

Tabla 51. Diferencias entre las usuarias de AUP y las no usuarias de AUP de las características basales (población modificada de mujeres sometidas a miomectomía histeroscópica)

En este grupo modificado tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a etnicidad, antecedente de cirugía previa de mioma o tipo de mioma submucoso. Las siguientes tablas y figuras resumen estos resultados:

			Tratamiento con AUP		Total
			no	sí	
Etnia	caucásica	Recuento	18	8	26
		% dentro de Tratamiento con AUP	75,0%	72,7%	74,3%
	hispana	Recuento	6	2	8
		% dentro de Tratamiento con AUP	25,0%	18,2%	22,9%
	negra	Recuento	0	1	1
		% dentro de Tratamiento con AUP	0,0%	9,1%	2,9%
Total		Recuento	24	11	35
		% dentro de Tratamiento con AUP	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 52. Etnicidad entre las mujeres usuarias y no usuarias de AUP.

*P=0,310.

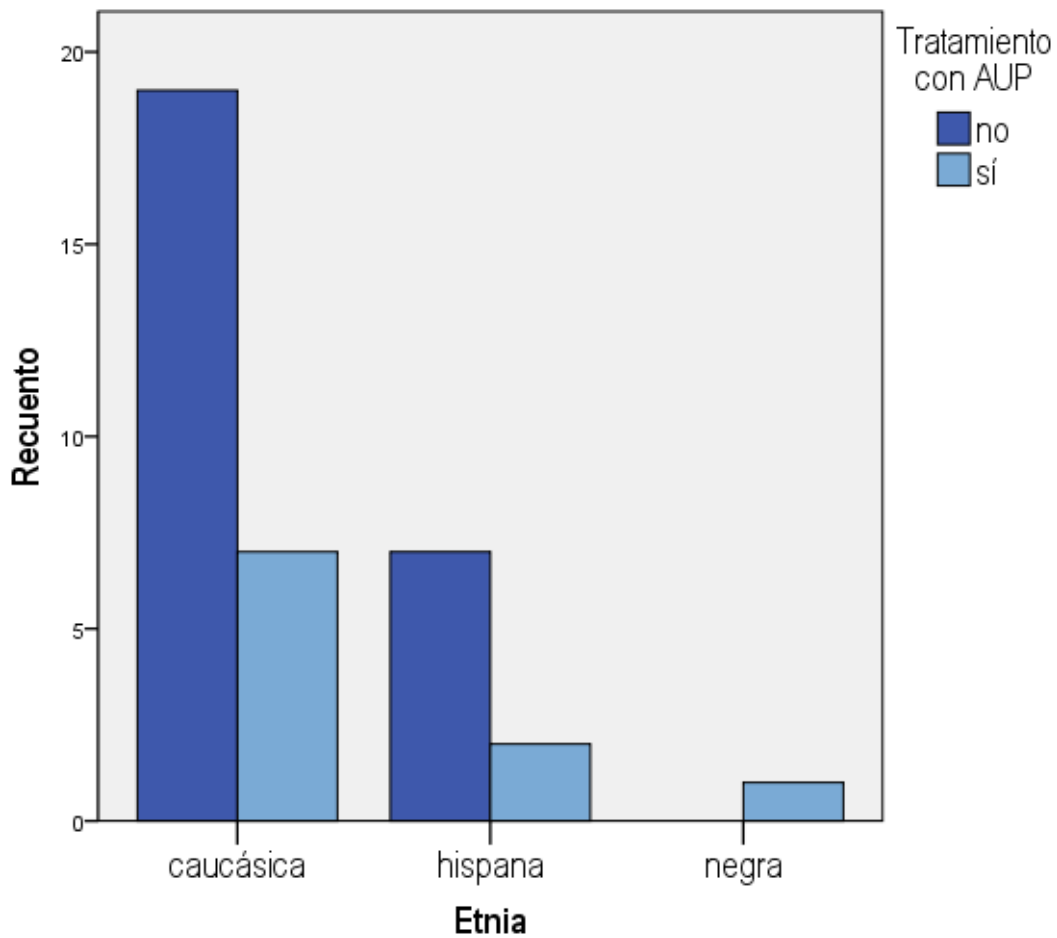


Figura 42. Etnicidad entre las usuarias y no usuarias de AUP (población modificada de mujeres sometidas a miomectomía histeroscópica).

			Tratamiento con AUP		Total
			no	sí	
Cirugía de miomas previa	no	Recuento	28	10	38
		% dentro de Tratamiento con AUP	84,8%	71,4%	80,9%
	sí	Recuento	5	4	9
		% dentro de Tratamiento con AUP	15,2%	28,6%	19,1%
Total		Recuento	33	14	47
		% dentro de Tratamiento con AUP	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 53. Diferencias entre las usuarias y no usuarias de AUP en cuanto a antecedente de cirugía de miomas (población modificada de mujeres sometidas a miomectomía histeroscópica). *P=0,285

			Tratamiento con AUP		Total
			no	sí	
Tipo de mioma submucoso	tipo 0	Recuento	13	8	21
		% dentro de Tratamiento con AUP	39,4%	53,3%	43,8%
	tipo 1	Recuento	17	5	22
		% dentro de Tratamiento con AUP	51,5%	33,3%	45,8%
	tipo 2	Recuento	3	2	5
		% dentro de Tratamiento con AUP	9,1%	13,3%	10,4%
Total		Recuento	33	15	48
		% dentro de Tratamiento con AUP	100,0%	100,0%	100,0%

*Tabla 54. Diferencias entre las usuarias y no usuarias de AUP en cuanto a tipo de mioma submucoso (población modificada de mujeres sometidas a miomectomía histeroscópica). *P=0,502.*

ESTADÍSTICA ANALÍTICA

- **Análisis de la utilidad del AUP en la miomectomía histeroscópica:** no se encuentran diferencias estadísticamente significativas en los dos grupos para el tiempo quirúrgico, el balance de glicina, el porcentaje de resección del mioma en la primera intervención, número de cirugías necesarias hasta la remisión sintomática y días de ingreso en planta. Los resultados numéricos se reflejan en la siguiente tabla:

		AUP	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	Significación (P)
Número de cirugías histeroscópicas para remisión de los síntomas	no		33	1,09	0,38	0,07	0,260
	sí		13	1,38	0,87	0,24	
Tiempo quirúrgico	no		31	41,58	18,20	3,27	0,934
	sí		13	41,08	18,94	5,25	
Balance de glicina en la primera cirugía histeroscópica (cc)	no		29	208,97	151,34	28,10	0,867
	sí		12	200,00	165,14	47,67	
Porcentaje de resección del mioma en la primera cirugía histeroscópica	no		31	94,03	9,78	1,76	0,286
	sí		11	89,55	16,50	4,98	
Días de ingreso en planta	no		32	0,19	0,59	0,10	0,851
	sí		13	0,15	0,38	0,10	

Tabla 55. Diferencias en el número de cirugías, tiempo quirúrgico, balance de glicina, porcentaje de resección en la primera cirugía y días de ingreso en planta. .

- **Análisis de las complicaciones:** la gran mayoría de las pacientes de ambos grupo no presentó ninguna complicación (97,1% de las mujeres no tratadas y 91,7% de las mujeres tratadas). La complicación más frecuente en ambos grupos fue el sangrado. Estos hallazgos no alcanzaron la significación estadística (P=0,458). Se resumen en la siguiente tabla y gráfico estos datos:

			Tratamiento con AUP		Total
			no	sí	
Complicaciones quirúrgicas	ninguna	Recuento	31	12	43
		% dentro de Tratamiento con AUP	96,9%	92,3%	95,6%
	sangrado	Recuento	1	1	2
		% dentro de Tratamiento con AUP	3,1%	7,7%	4,4%
Total	Recuento		32	13	45
	% dentro de Tratamiento con AUP		100,0%	100,0%	100,0%

*Tabla 56. Análisis de las complicaciones quirúrgicas tras miomectomía histeroscópica en las usuarias y no usuarias de AUP. * P=0,499.*

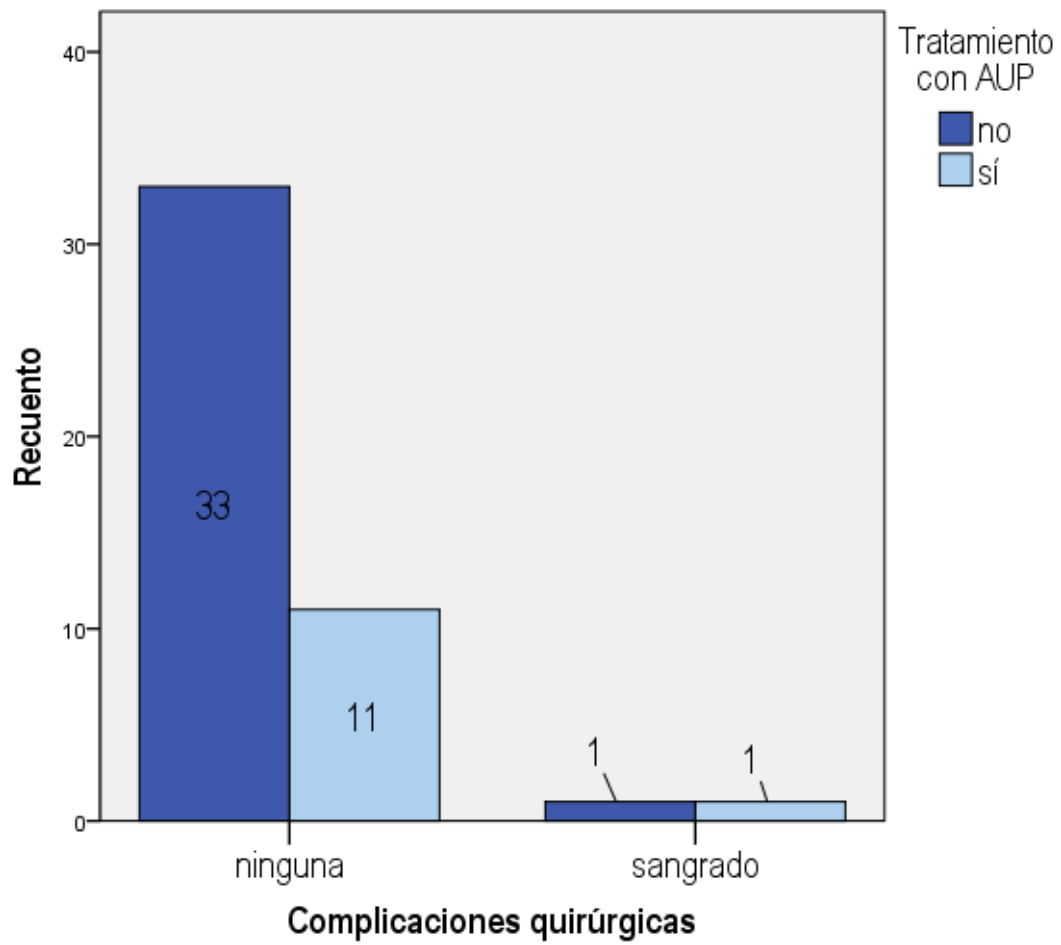


Figura 43. Complicaciones de la cirugía histeroscópica en usuarias y no usuarias de AUP.

5. DISCUSIÓN

5.1 POBLACIÓN DE MUJERES TRATADAS CON AUP

5.1.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LA POBLACIÓN

En esta muestra se encuentran las 90 mujeres tratadas con AUP prequirúrgico de las que se tiene registro en el Hospital Universitario 12 de Octubre. Las características demográficas de la población son consistentes con muchos de los estudios epidemiológicos que se ocupan de las mujeres con fibromas.

La edad media de la muestra es de 44,3 años. Algunos autores reportan que, en efecto, la edad de mayor riesgo de diagnóstico y de tratamiento quirúrgico de leiomiomas uterinos es la década de los 40 años (18).

El hallazgo de que el IMC medio de nuestra población se encuentra en rango de sobrepeso (media de 28,08) se ve sustentado por numerosos artículos de la literatura. Así algunos autores encuentran una correlación positiva entre peso y riesgo de padecer miomas: por cada incremento de 10 kg en el peso corporal el riesgo de padecer estos tumores uterinos se eleva un 21% (18). A la misma conclusión llegan Marshall y cols. (48). Esta relación entre obesidad y presencia de miomas uterinos parece fundamentarse en los cambios endocrinológicos propios de esta condición y que básicamente son tres (26,27):

1. Disminución de la secreción de globulina de transporte de esteroides.
2. Aumento de la producción de estrona periférica
3. Disminución de la degradación del estradiol.

La elevada presencia de nuliparidad en nuestra muestra (69% sin abortos previos y el 42,4% sin partos previos) también está ampliamente descrita en la literatura. Los análisis estadísticos muestran que, aunque los miomas son causa de nuliparidad, la relación contraria (que la nuliparidad predispone a la formación de miomas) también es cierta (14,16,17)

5.1.2 ESTUDIO DE LA UTILIDAD DEL AUP EN LA FASE PREOPERATORIA:

COMPARACIÓN CON LOS ESTUDIOS PEARL (10,290,291,345)

Esta tesis es el primer trabajo del que se tiene noticia que evalúa el efecto del AUP como tratamiento preoperatorio de la mujer con útero miomatoso en la práctica clínica diaria, sin el paraguas metodológico que supone un ECA como los llevados a cabo con el fármaco (PEARL I, II, III y extensión y IV). Se pretende, por tanto, valorar el fármaco en el terreno real.

Para iniciar la comparativa con los ECA, se parte del análisis de las características de la población de cada estudio, puesto que esta diversidad probablemente vaya a influir, como veremos, en los resultados que puede producir el fármaco sobre los miomas. En los estudios PEARL se llevaron a cabo análisis estadísticos siguiendo varias metodologías: análisis por protocolo (incluyendo sólo a aquellos pacientes que terminaron los ciclos de AUP asignados en la aleatorización), análisis por intención de tratar (incluyendo a todas las pacientes que fueron asignadas al grupo de tratamiento hayan o no finalizado el tratamiento) y por intención de tratar modificada (incluyendo a las todas las pacientes asignadas al grupo de tratamiento según aleatorización, pero utilizando técnicas estadísticas para proyectar hasta el momento de finalización del ensayo los datos que faltan por interrupción del tratamiento antes del fin previsto del mismo) (346). Se compararán los datos de nuestra muestra con aquéllos surgidos del análisis por intención de tratar siempre que estos datos estén disponibles en las publicaciones puesto que es el modelo que más se acerca a la práctica clínica diaria y tiene en cuenta factores importantes como el abandono del tratamiento por presencia de efectos secundarios o por falta de adherencia al mismo. Si estos datos no estuvieran disponibles se preferirán aquéllos obtenidos desde la perspectiva de la intención de tratar modificada sobre los obtenidos del análisis por protocolo.

COMPARACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA POBLACIÓN DE LOS PEARL Y LA POBLACIÓN DEL PRESENTE ESTUDIO

Ya desde un principio se objetiva la disparidad de las características demográficas del presente estudio y de los ensayos PEARL. La edad media de la población tratada con AUP fue en el PEARL I de 41,2 años para el grupo de 5mg y de 42,0 años para el grupo de 10mg; en PEARL II fue de 40,1 años para el grupo de 5mg y

40,7 para el grupo de 10mg; en PEARL III fue de 40,1 años y en el PEARL III extensión de 45 años; en PEARL IV fue de 41,6 y 41,1 años para el grupo e 5mg y 10mg de AUP, respectivamente. La edad media de nuestra población es de 44,3 años, lo cual se sitúa ligeramente por encima de las medias de los ensayos clínicos y puede influir en las características de los miomas de esta población, habida cuenta de la influencia que tiene la edad sobre el tamaño del mioma y que el grupo de trabajo de David y cols. cuantifican en un incremento del 30% del tamaño cada 6 meses de vida de la paciente (347).

Por otro lado la proporción de caucásicas es mayor en los mencionados ensayos clínicos que en el trabajo que se presenta. En PEARL I: 88% de caucásicas y 12% de asiáticas en el brazo de 5mg y 90% de caucásicas y 10% de asiáticas en el de 10mg de AUP; en PEARL II: 86% caucásicas, 9% de negras y 5% de otras etnias en la población asignada a 5mg de AUP, 85% de caucásicas, 11% de negras y 4% de otras etnias en las asignadas a 10mg AUP; en PEARL III: 85,6% de caucásicas, 9,1% de negras y 5,3% de otras etnias; PEARL III extensión: 92,5% de caucásicas, 4,7% de negras y 2,8% de otras etnias. En PEARL IV: 92,5% de caucásicas, 5,3% de negras y 1,8% de otras etnias en el brazo de 5mg de AUP y 96% de caucásicas, 3,6% de negras y 0,4% de otras etnias en el brazo de 10mg. En la muestra de este trabajo sólo el 70,7% de las pacientes son caucásicas. El segundo grupo en frecuencia son las hispanas (21,3%), de las mujeres de raza negra (5,3%) y de las asiáticas (2,7%). Esta etnicidad es radicalmente distinta a la de los PEARL donde en todos los ensayos la población caucásica rebasa el 85% y la población hispana es marginal. Para algunos autores la etnia hispana parece relacionarse con una mayor incidencia de miomas en todas las edades (46), por lo que podrían variar también en este grupo poblacional algunas características de sus miomas, si bien no existe evidencia de ello en la literatura.

Para concluir, el IMC reportado en los PEARL es mucho menor que el hallado en las pacientes objeto de este estudio. En PEARL I se reportó un IMC de 25,9 para el grupo de 5mg de AUP y de 25,0 para el grupo de 10mg; en PEARL II fue de 25,4 para el grupo de 5mg y de 26,2 para el grupo de 10mg; en PAERL III fue de 25,4 y en I extensión de 25,1; en PEARL IV fue de 25,2 para el grupo de 5mg y de 25,3 para el grupo de 10mg. En nuestra muestra el IMC medio fue de 28,08, sobrepasando

ampliamente el límite de sobrepeso y superando con creces todos aquéllos reportados en los PEARL. La obesidad, como se ha visto en el epígrafe anterior de esta discusión también juega un papel importante en la génesis de los miomas.

COMPARACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE ÚTERO Y MIOMAS DE LOS PEARL Y DEL PRESENTE ESTUDIO

Dado que las características de la población objeto del presente estudio y la de los ECAs de referencia del fármaco divergen es lógico esperar diferencias también en el tamaño uterino y en las características y tamaño de los miomas antes del tratamiento con el fármaco. En nuestra población el volumen medio del mioma de mayor tamaño es de 129,30 cc, lo que equivale aproximadamente a un diámetro mayor de 60mm y el volumen uterino medio fue de 325,85 cc, lo que supone una longitud cráneo caudal de 106,5mm. Los volúmenes uterinos y de miomas reportados en los PEARL son muy inferiores a los de nuestra serie. Esta disparidad puede deberse en primer lugar, como se ha expuesto anteriormente, a una composición completamente distinta de las poblaciones. En segundo lugar, a diferencias metodológicas: en nuestro trabajo se recoge el diámetro (no se recoge este dato en los ECA del fármaco) y el volumen del mioma mayor; sin embargo en los PEARL se recoge el volumen de los 3 miomas más importantes. Por último, y tal vez más importante, tal diferencia es achacable a la manera en que el clínico prescribe el fármaco: tiene tendencia a hacerlo en mujeres más sintomáticas o con miomas más grandes; de hecho, al analizar los datos de nuestras mujeres sometidas a miomectomía histeroscópica que habían recibido o no AUP se halló que las 2 poblaciones diferían significativamente en cuanto al volumen del mioma siendo el volumen mayor en mujeres a las que se les había prescrito el fármaco. También apoya este dato el hecho de que la indicación de AUP más frecuentemente reportada en nuestra casuística fuera la de reducción del volumen (91,9%) frente a la reducción del sangrado (28,1%). Este sesgo de prescripción se encuentra obviamente neutralizado en un ECA merced a la aleatorización. De esta manera los volúmenes medios del mioma y del útero encontrados en los PEARL son llamativamente inferiores a nuestros datos. Así, en PEARL I el volumen medio de los 3 miomas principales y del útero fue de 100,7 cc y 318,8 cc para el grupo de 5mg y de 96,7 cc y 325,6 cc para el grupo de 10mg. En PEARL II, estos volúmenes fueron aún menores: 79,6 cc y 199,5 cc para el grupo de 5mg y 47,6cc y 197,8 cc para el grupo de

10mg. En PEARL III el volumen de los 3 miomas principales fue de 53,9 cc y el del útero de 199,6cc; en PEARL III extensión fueron 49,8 cc y 178,6cc, respectivamente. En PEARL IV estos volúmenes fueron 42,6 cc y 172,9 cc en el grupo de 5mg de AUP y 43,6 cc y 175,22 cc en el grupo de 10 mg de AUP. Aunque en los PEARL se recoge el volumen de los 3 miomas mayores, no se especifica la proporción de mujeres que hay con miomas únicos y miomas múltiples, pero asumiendo que hubiera una media de un mioma se puede estimar, aproximando a través de la fórmula de la esfera, que un hipotético mioma con volumen medio de 50 cc tiene un diámetro de 45,7 mm. De estas estimaciones se concluye que el tamaño de los miomas incluidos en los PEARL es inferior aquél de nuestra serie (60mm de diámetro medio). En cuanto al volumen de miomas y de útero, es importante conocer también cuál es el método empleado para medirlo. Se acepta en la literatura que el mejor método mediante pruebas de imagen para estimar volúmenes es el método planimétrico utilizado en RNM. Es mucho mejor que la estimación del elipsoide prolato a partir de las medidas de la ecografía 2D para miomas y útero. En nuestra serie se estima el volumen uterino siempre mediante la aproximación del elipsoide prolato a partir de las medidas tomadas en la ecografía 2D del personal adscrito a la consulta de ginecología orgánica (7 personas). En los PEARL, sólo el primer ensayo estima los volúmenes mediante RNM valorada por un único radiólogo. En el resto de los estudios, el volumen se estima mediante la aplicación de la fórmula del elipsoide prolato sobre los datos de la ecografía 2D reportados por los investigadores o subinvestigadores de cada uno de los centros participantes en el ensayo y que rondan los 30 en PEARL I y II, son 21 en PEARL III y 46 en PEARL IV. Dada la variabilidad interobservador inherente a la medición de miomas con ecografía 2D esta metodología llevada a cabo por un gran número de observadores incrementa en mucho el margen de error en la estimación de volúmenes (253).

Nuestro estudio recoge el número de miomas toda vez que ya existe probada evidencia de que el mioma múltiple parece una entidad distinta del mioma único ya que sus perfiles genéticos son distintos. Las pacientes con miomas múltiples presentan tumores con alteraciones del gen MED12 y las pacientes con miomas únicos presentan reordenaciones del HMGA2. Se ha demostrado que no se producen solapamientos entre estos desórdenes genéticos: las pacientes con miomas múltiples presentan

exclusivamente alteraciones de MED12 y aquellas con miomas únicos tienen sólo alteraciones de HMGA2. Esto podría condicionar diferentes respuestas a fármacos, tal es el caso del AUP (99). La mayoría de nuestras pacientes presentaban miomas múltiples (64,4%).

La localización del mioma quedó reflejada en PEARL I y II. Según los datos del PEARL I: los miomas más frecuentes fueron los intramurales (65% de los miomas del grupo aleatorizado e AUP 5mg y 72% de los aleatorizados al grupo AUP 10mg), tras ellos los submucosos (56% en el grupo de 5mg y 50% en el grupo de 10mg), los subserosos (28% y 40% en cada uno de los grupos, respectivamente) y una categoría denominada “sólo subserosos” (4% del grupo de 5mg y 6% del grupo de 10mg). En el PEARL II la mayoría también fueron intramurales (77,6% en el brazo asignado a 5mg y 88% en el asignado a 10mg) seguidos de submucosos (23,5% vs. 15%) y subserosos (38,8% vs. 32,0%). Se ha de tener en cuenta a la hora de la lectura de los porcentajes según localización, que algunas pacientes presentaban más de un tipo de mioma, puesto que se recogieron los datos de los tres miomas principales, lo que hace que la suma de los mismos no sea 100%. Los porcentajes según la localización también difieren de los obtenidos en nuestra serie en la que los intramurales sumaron el 41,11%, los submucosos el 24,4%, los subserosos el 18,89% y los panmurales (tipo 2-5 de la clasificación FIGO) el 15,56%. Algunos autores han sugerido diferencias en cuanto a las características de los miomas según su localización. Marugo y cols. encuentran en 1986 que los miomas submucosos presentan mayor concentración de RE y RP que los miomas subserosos por lo que, concluyen los autores, este argumento podría explicar la diferente respuesta a fármacos de los fibromas según su localización (106).

COMPARACIÓN DEL NIVEL DE HEMOGLOBINA BASAL EN LOS PEARL Y EL PRESENTE ESTUDIO

Respecto a los niveles de hemoglobina de las mujeres de los ECAs sólo PEARL I y PEARL IV contaban en sus criterios de inclusión puntuar 100 o más en un PBAC (método pictórico a completar por la paciente para evaluación semicuantitativa del volumen de sangrado menstrual), por lo que sólo las pacientes de dichos ensayos se hallaban en rango de anemia: 9,32 g/dl en el grupo de AUP 5mg y 9,46 g/dl en el de 10 mg en el PEARL I. Nuestras pacientes presentaron un nivel de hemoglobina basal de 11,24 g/dl, levemente superior al punto de corte de 11 g/dl de la OMS para el

diagnóstico de anemia. Dado que a la mayoría de las pacientes se les indicó el fármaco para reducir el tamaño, es congruente que los niveles de hemoglobina no se encuentren tan bajos como los de PEARL I y IV, donde se seleccionó a las pacientes en función de su puntuación en el PBAC. Los niveles medios de hemoglobina de PEARL II y III + extensión, donde los criterios de inclusión no tomaban en cuenta el resultado del PBAC, fueron de 12,4 g/dl en el grupo de 5mg y 12,4 g/dl en el grupo de 10mg en PEARL II y 12,5 g/dl en PEARL III y 12,5 g/dl en la extensión.

COMPARACIÓN DE LA EFICACIA DE AUP EN LOS PEARL Y EN EL PRESENTE ESTUDIO

Por otro lado, ya que las características poblacionales y de los miomas de las pacientes difieren de los de las pacientes de este estudio es de esperar que los resultados que evalúan la eficacia del AUP sean distintos.

Dado que los PEARL son estudios con intervención del investigador, entre las variables a evaluar se encuentran las obtenidas de las puntuaciones de los test de calidad de vida entregados a las pacientes (SF-MGPO y VAS en PEARL I y II; además de los anteriores el USF-QOL en PEARL IV y, además de los 3 anteriores, el EQ-5D en PEARL III). Esta información no se recogió en nuestro trabajo, ya que no se entrega de rutina en nuestra consulta test alguno para evaluar la calidad de vida.

Se omitió también el porcentaje de pacientes que entraron en amenorrea con el fármaco puesto que no estaba recogido de manera explícita en la mayoría de las historias clínicas.

COMPARACIÓN DEL INCREMENTO DE LA HEMOGLOBINA

La mejoría en el SMA se evaluó de manera indirecta, pero más objetiva, calculando la diferencia entre hemoglobina pre y postratamiento. Los PEARL I y II también evalúan el cambio el nivel de hemoglobina con el tratamiento, pero lo hacen con un metodología distinta: en PEARL I además de comparar la hemoglobina antes y después del tratamiento, se compara el nivel de hemoglobina de los grupos de tratamiento con el del grupo asignado a placebo y PEARL II compara los niveles de hemoglobina de los grupos asignados a AUP con los del grupo asignado al fármaco de referencia, leuprolide, dado que se trata de un estudio de no inferioridad. No se recogieron datos acerca de la variación de hemoglobina en PEARL III y IV. En nuestra

serie el incremento de hemoglobina tras un ciclo de 3 meses de AUP fue de 1,99 g/dl ($P < 0,001$). Se trata de una variación menor que la registrada en PEARL I, donde la comparativa pre y post arrojó un resultado de 4,25 g/dl en el brazo de 5 mg de AUP y 4,20 g/dl en de 10 mg ($P < 0,001$). Dichas diferencias pueden deberse al hecho de que en PEARL I todas las pacientes son suplementadas con hierro oral y en nuestra muestra la indicación de hierro queda a criterio del facultativo con lo que las pacientes suplementadas son sólo un 30%. En efecto, cuando se compara el incremento de hemoglobina de los grupos de tratamiento (5mg y 10mg) de PEARL I con el incremento del grupo placebo (que se suplementaba también con hierro oral, dado que no hubiera sido ético dejar este brazo de mujeres anémicas sin tratamiento) el incremento de hemoglobina del grupo de 5 mg fue de 0,92 g/dl ($P < 0,001$) y el del grupo de 10 mg fue de 1,00 g/dl ($P < 0,001$). Esta diferencia, que realmente cuantifica cuál es el incremento real en la hemoglobina debido al AUP y no al suplemento de hierro oral, es menor que la que se presenta en esta tesis. Puesto que el déficit de hierro es tanto mayor cuanto menor es el nivel de hemoglobina de partida (ver la fórmula de cálculo del déficit de hierro) la corrección de la anemia es más lenta cuanto menor fuera el nivel de hemoglobina previo. Esto explicaría que en PEARL I, en el que el nivel de hemoglobina ronda los 9 g/dl, la recuperación de la misma tras 3 meses sea de 1g frente a la recuperación de casi 2 g en 3 meses en nuestras pacientes que partían de un nivel de hemoglobina superior (11 g/dl).

$$\text{Déficit de hierro (mg)} = [\text{peso (kg)} \times (150 - \text{Hb paciente g/L}) \times 0,24] + 500$$

Figura 44. Fórmula de cálculo del déficit de hierro en la paciente anémica. Guía clínica de actuación diagnóstica y terapéutica en la anemia ferropénica (348)

Otra de las explicaciones que pudiera darse al aumento mayor del nivel de hemoglobina en nuestros datos es la diferente prevalencia de miomas submucosos y panmaurales en ambas poblaciones ya que, según nuestros resultados, este tipo de miomas responden con mayores incrementos de hemoglobina al tratamiento con AUP. No se puede comparar la prevalencia de los miomas según su localización en ambos

grupos porque las categorías no son iguales (miomas “sólo subserosos”, panmurales etc.).

COMPARACIÓN DEL DECREMENTO DEL VOLUMEN DEL MIOMA

En los datos analizados para esta tesis se encontró una reducción media del volumen del mioma principal de un 34,5% tras 3 meses de tratamiento con 5 mg AUP. Este dato es consistente con los publicados en PEARL II donde la reducción respecto al volumen inicial del mioma fue del 36% entre las pacientes que recibieron 5 mg de AUP y 42% entre las pacientes con 10mg. Las pacientes que recibieron leupolide presentaron una reducción del mioma mayor que los dos grupos de AUP (-53%), pero esta diferencia no alcanzó significación estadística. En PEARL III la reducción con un solo ciclo de 3 meses de fármaco es superior a la nuestra (-45%) si bien la dosis empleada en dicho estudio fue de 10mg, superior a la utilizada por nosotros. En PEARL IV el decremento en el volumen tras el primer ciclo fue de 38% en las usuarias de 5 mg de AUP y 38,2% en las usuarias de 10 mg AUP, en línea con nuestras cifras. Los PEARL III y IV evaluaron el efecto de ciclos sucesivos de 3 meses de AUP sobre el decremento volumétrico de los fibromas y objetivaron que éste era cada vez menor a medida que aumentaban los ciclos de tratamiento. En nuestro estudio la media de tiempo de tratamiento con el fármaco fue de 3,75 meses por lo que no se puede llevar a cabo la comparativa con ciclos repetidos. Es curioso el hecho de que en PEARL I la reducción del volumen de los 3 miomas principales sea evidentemente inferior a la del resto de estudios PEARL y a la encontrada en nuestra serie. Esto podría deberse, dado que la composición de la población el PEARL I es muy parecida al de los ensayos sucesivos en cuanto a las características demográficas que podrían condicionar diferente respuesta del mioma, a la diferencia metodológica en la medición de los miomas. Mientras que PEARL I utiliza la RNM interpretada por un único radiólogo, el resto de los PEARL hace uso del cálculo de volúmenes. Teniendo en cuenta que el anteriormente mencionado estudio de Quinn y cols. concluye que las mediciones del volumen de los leiomiomas realizadas con el método del elipsoide prolato tienden a ser superiores al volumen real y que tiene gran variabilidad inter e intraobservador, podría haber una sobreestimación de la reducción del volumen del mioma uterino en los PEARL II, III, IV y en nuestros propios datos (253).

ANÁLISIS DE LA EFICACIA DE AUP POR SUBGRUPOS

La observación en la práctica clínica diaria de la respuesta de las pacientes con útero miomatoso al AUP en cuanto a la reducción de volumen nos llevó a pensar que existían pacientes cuya respuesta al fármaco era muy intensa y que había otras que respondían de manera muy tenue. Por ello se intentó establecer el perfil de la mujer que iba a ser una gran respondedora y de la mujer que iba a tener una baja respuesta. No se ha encontrado en la literatura un análisis que ahonde en la caracterización de la mujer respondedora, ni siquiera queda planteado el problema en los PEARL tal vez porque las poblaciones en estos ensayos sean demasiado homogéneas (mujeres caucásicas con abrumador predominio de miomas intramurales, con edades e IMC similares). Según nuestros datos responden mejor las mujeres con las siguientes características:

1. Mujeres con IMC mayores.
2. Miomas de mayor tamaño.
3. Mujeres caucásicas o de raza negra.
4. Miomas múltiples.
5. Miomas intramurales.

En cuanto al IMC, se infiere de nuestra estadística que a mayor IMC mayor reducción en el volumen del mioma. En el análisis del perfil de la baja respondedora se obtiene que el IMC de la mujer baja respondedora es menor que el de la normorrespondedora (26,40 vs. 30,10, $p=0,0023$). En el análisis del perfil de la gran respondedora frente al de la normorrespondedora se observa la misma tendencia estadística, si bien no alcanza significación (IMC de 30,90 vs. 27,86, $P=0,155$). Estos resultados tienen plausibilidad biológica según algunas publicaciones. Es conocido el efecto que tienen en el ciclo menstrual el nivel creciente de estrógenos sobre los RE y RP: en la fase folicular los altos niveles de estrógeno median un aumento tanto de RE como de RP y la caída de los mismos, junto con la aparición de la progesterona son la causa de la reducción de la concentración de RP en la fase lútea (105,107,111,112). Dado que en la paciente obesa impera un estado de hiperestrogenismo (como se comentó anteriormente por una disminución de la secreción de globulina de transporte de esteroides, un aumento de la producción de estrona periférica y una

disminución de la degradación del estradiol (26,27)), se podría deducir que es éste el responsable de inducir el aumento de RP de progesterona en el seno del mioma. No hay investigaciones en la literatura que indaguen acerca de si los miomas de las pacientes obesas presentan mayor densidad de RP, pero sí hay evidencia de que los tumores de mama de las pacientes obesas sobreexpresan RP, lo que explicaría en parte la mayor predisposición a padecer cáncer de mama de estas pacientes (349). En definitiva, es de esperar que un SPRM actúe con mayor intensidad sobre miomas con gran densidad de RP, tal es el caso de los miomas de la mujer obesa.

En nuestra estadística también se aprecia una asociación entre el tamaño del mioma y la variación del volumen del mismo. En el análisis del perfil de la baja respondedora se apreció que ésta presentaba un diámetro medio del mioma principal y un volumen medio del mismo significativamente inferior que la normorrespondedora. Estos mismos datos son congruentes con los hallazgos obtenidos del análisis del perfil de la gran respondedora frente al de la normorrespondedora: las grandes respondedoras tenían miomas de mayor diámetro y volumen medio y la diferencia con el tamaño del mioma de la normorrespondedora también alcanzó la significación estadística (tablas 28 y 31). El fundamento de esta asociación puede ser por una asociación directa y positiva entre el mayor tamaño del mioma y el número de receptores de esteroides en el seno del leiomioma o a través de una relación indirecta: los miomas más grandes traducen un estado de hiperestrogenismo que es el causante de una mayor presencia de RP en el fibroma. No se han encontrado estudios que analicen si la densidad de los RP varía con el tamaño del mioma, pero como se ha expuesto anteriormente, un estado de hiperestrogenismo sí puede llevar a un aumento de los RP. Tampoco se han encontrado en la literatura trabajos que confirmen que las mujeres con miomas más grandes presentan mayores niveles de estrógeno circulante.

En nuestra serie las mujeres caucásicas reducen el volumen medio de su mioma en un 40,88%, las de raza negra en un 50,43%, las hispanas en un 5,86% y las asiáticas en un 18,62%, si bien estas diferencias no alcanzan significación estadística, lo que está en probable relación con la escasa n de alguno de estos subgrupos (1 asiática, 4 mujeres de raza negra). Se deberían iniciar estudios epidemiológicos para conseguir mayor tamaño muestral, pero no es descabellado pensar que, dadas las diferencias

clínicas en los miomas de las distintas etnias (especialmente en la africana (1)) la respuesta al fármaco vaya a cambiar según la raza ya que, debajo de esta diferencia clínica entre razas, lo más probable es que subyazca una diferencia genética que condiciona una diferente densidad de RE/RP o de factores de crecimiento (41). De hecho ya hay algunas publicaciones que hablan de diferencias en la composición de las enzimas del metabolismo estrogénico según razas como un estudio que objetivó que el genotipo Val/Val de un enzima fundamental en el metabolismo estrogénico (la catecol-O-metiltransferasa un enzima que inactiva los catecolestrógenos al transferir un grupo metílico) se encuentra en el 47% de las mujeres afroamericanas y el 30% de las mujeres hispanas, pero sólo en el 19% de las caucásicas. Las mujeres portadoras de este genotipo tienen 2,5 veces más riesgo de desarrollar miomas que las no portadoras (IC95% 1,017-6,151; $p < .001$) ya que los cultivos de CML de las mujeres con esta mutación mostraban menor tendencia a la apoptosis y mayores índices de proliferación (42). También se han encontrado diferencias en cuanto al nivel de ARNm del enzima aromatasa en los miomas respecto a la expresión del ARNm del mismo enzima en el miometrio circundante de las mujeres afroamericanas (83 veces superior), caucásicas (38 veces) y asiáticas (33 veces) (43). Estos dos hechos apoyarían un mayor ambiente estrogénico en las mujeres de raza negra y caucásica lo que condicionaría mayor expresión de los RP en el leiomioma y, por tanto, una mayor respuesta a AUP.

Analizando la respuesta volumétrica de las pacientes del presente ensayo según la multiplicidad de los tumores, se obtiene que las mujeres con mioma único reducen el volumen de este mioma en un 22,03% y las mujeres con miomas múltiples reducen el mioma principal en un 42,88%. Esta diferencia, que aparentemente es importante, no logra alcanzar significación estadística. Nuevamente, debería indagarse el peso que tiene en este hallazgo una muestra de mayor tamaño, toda vez, que biológicamente queda explicado el hecho de que los miomas múltiples presentan alteraciones genéticas distintas (alteraciones del MED12) y no solapadas con las halladas en los miomas únicos (alteraciones del HMGA2) aunque aún no se conoce si estas mutaciones influyen en la expresión de los RE y RP (99).

Según localización los miomas, obtuvieron mayor reducción los miomas subserosos (59,35%), seguidos de los intramurales (28,61%), los panmurales (24,62%) y los submucosos

(aumento del 0,15%). Estas diferencias alcanzaron significación estadística. Cuando se ahonda en la literatura para encontrar trabajos que comparen las características biológicas de los miomas según su localización, la respuesta es exigua: sólo el equipo de Marugo describe que los miomas submucosos presentan mayor cantidad de RE y RP que el resto de las localizaciones (106). Este dato, en principio es incongruente con los resultados de nuestra serie: es de esperar que si hay más RP en los miomas submucosos la reducción en volumen fuera mayor. Sin embargo, parece que el AUP, además de reducir el volumen por mecanismos mediados por los RP lo hace también por disminución de la vascularización del tumor. Czuczwar y cols. publican en *Ultrasound* en 2015 los resultados de un estudio observacional prospectivo donde se analizan las respuestas sobre la vascularización tridimensional del mioma en un grupo asignado a AUP y en otro asignado a EAU. En ambos grupos se reducen los índices vasculares tras la aplicación del tratamiento, si bien esta reducción es más marcada en las pacientes sometidas a EAU que en las pacientes que recibieron AUP, lo que corrobora que el AUP también afecta a la vascularización de los leiomiomas y contribuye a la reducción de volumen. Se debería estudiar si la caída de los índices vasculares es menor en los miomas submucosos que en el resto de miomas (350).

ANÁLISIS DEL PERFIL DE SEGURIDAD

Uno de los principales objetivos de los ensayos PEARL fue establecer el perfil de seguridad del fármaco, describir y cuantificar la naturaleza de los eventos adversos. Dada la metodología de un ECA en el que el investigador o subinvestigador ha de preguntar específicamente por cualquier efecto que altere el normal estado de la paciente (efecto adverso), es de esperar que el número de efectos adversos reportados en los PEARL sea con mucho superior al encontrado en nuestro trabajo, donde es la paciente la que ha de contar al facultativo cuál es el efecto secundario que sufre. Así se deduce de la comparación de ambos grupos de datos: la prevalencia de al menos un efecto secundario en PEARL I fue del 49% para la dosis de 5mg y del 53% para la de 10mg (de manera llamativa, fue del 46% en el grupo placebo); en PEARL II el 77% de las mujeres asignadas a 5g de AUP y el 77% de las asignadas a 10mg presentaron algún efecto secundario (frente al 84% de las mujeres que recibieron leuprolide); en PEARL III la prevalencia fue del 68,9% y en PEARL IV fue de 44,3%. Nosotros reportamos un 10% de efectos secundarios. Al igual que en los ECAs del

fármaco, los más frecuentes fueron sofocos (22,22%) y cefalea (22,22%), cifras muy parecidas a las de alguno de estos ensayos para las dosis de 5mg, por ejemplo, PEARL II 26% y 26% para cefalea y sofocos. Estos efectos condicionaron el abandono del tratamiento de entre el 1 y el 3,8% de las pacientes de los ensayos. Entre nuestras pacientes el 3,3% abandona el tratamiento por la presencia de efectos no deseados. Objetivamos una sola paciente con endometrio engrosado.

5.1.3 GESTACIÓN TRAS ADMINISTRACIÓN DEL FÁRMACO

Entre nuestras pacientes se encontró el caso de una embarazada con gestación y parto de un recién nacido normal tras un tratamiento de 3 meses con 5 mg de AUP. Se trata de una paciente con esterilidad secundaria y mioma. El grupo de Luyckx publica 18 casos de gestación tras administración de AUP en 2014. La mayoría de estas gestantes fueron intervenidas tras 3 meses de AUP, sólo 2 se quedaron embarazadas tras AUP sin tratamiento quirúrgico (288). Monleón y cols. publican un caso de gestación también tras AUP y tratamiento quirúrgico del mioma (289). Nuestro caso es el de una paciente que consigue gestación sin recurrir a la cirugía tras el fármaco. En la serie publicada por estos autores no se produce incremento en el tamaño del mioma durante la gestación mientras que en nuestro caso el fibroma crece hasta alcanzar 67mm en el tercer trimestre. La ecografía de control los 3 meses confirma que el mioma volvió al tamaño que tenía previamente al uso de AUP. Este caso plantea la posibilidad de utilizar el AUP para restaurar la fertilidad de la mujer con útero miomatoso, sin necesidad de recurrir a la cirugía cuyo papel en la resolución de tal problema sigue siendo controvertido.

5.2 POBLACIÓN DE MUJERES INTERVENIDAS DE MIOMAS VÍA ABDOMINAL

Una vez revisada la literatura, no se encuentran otros trabajos que analicen cuál es el papel del AUP en la cirugía abdominal de miomas.

Antes de realizar cualquier análisis comparativo en nuestra muestra, se estudian las características basales de cada uno de los grupos (tratadas o no tratadas

con AUP). Los dos grupos son comparables en todas las variables salvo en la cifra de hemoglobina previa a tratamiento que para las mujeres tratadas con AUP es de 12,15 g/dl y para las no tratadas es de 12,94 g/dl ($P < 0,005$) y en el hematocrito prequirúrgico: 39,09% para las no tratadas y 37,07% para las tratadas ($P < 0,005$). En la literatura no pocos trabajos han relacionado la presencia de anemia preoperatoria con el aumento de la morbilidad posoperatoria. En un estudio llevado a cabo por el American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program (NSQIP), organismo que recoge prospectivamente los datos perioperatorios de todos los pacientes que son sometidos a cirugía mayor no cardíaca de más de 200 hospitales de diversos países, se lleva a cabo un análisis de regresión logística multivariante de 227,425 pacientes de los cuales 66,229 presentan anemia preoperatoria, definida como anemia leve si el hematocrito era inferior a 36%, pero superior a 29% y grave si el hematocrito era inferior al 29%. La presencia de este diagnóstico se asoció con un incremento del 35% de desarrollar una complicación posquirúrgica mayor y del 42% del riesgo de muerte. Este efecto de la anemia se mantuvo como factor independiente después de ajustar por más de 60 factores de confusión potenciales y se verificó también para los casos de anemia leve (351). Dado que ninguno de nuestros grupos a estudio se encontraba en rango de anemia preoperatoria, no se consideró que las diferencias entre la hemoglobina y el hematocrito de cada uno de los grupos, aunque estadísticamente significativas, fueran clínicamente relevantes como para influir sobre los parámetros intra o posoperatorios.

Al analizar el comportamiento del fármaco en los parámetros intraoperatorios se descubre que las mujeres que recibieron el fármaco tienen menor variación de hemoglobina y hematocrito pre y poscirugía, esto es, menor sangrado, que las que no lo recibieron (-0,997 g/dl vs. -1,660 g/dl; $P = 0,098$ y -3,04% vs. -5,55%; $P = 0,002$). La diferencia en la variación de la hemoglobina no alcanza significación estadística, sin embargo, dada la cercanía de la P a la significación puede inferirse que con un tamaño muestral mayor esta diferencia sí que hubiera alcanzado el 0,05. Esta tendencia estadística parece corroborarse con el hecho de que las diferencias entre la variación del hematocrito sí alcancen dicha significación. Otro hecho diferente, y de gran interés, es determinar si estas diferencias en los valores tienen relevancia clínica. Varios

estudios ponen de manifiesto la relación entre las cifras bajas de hemoglobina y de hematocrito en el posoperatorio y la presencia de complicaciones. Así, el grupo de Spolverato analiza las complicaciones posoperatorias de 4.669 pacientes a las que se les realizó una cirugía mayor gastrointestinal. De sus resultados se extrae que la diferencia entre la hemoglobina nadir en el periodo posoperatorio y la hemoglobina preoperatoria (Δ Hb) influye en la tasa de complicaciones tras la cirugía. Una cifra de Δ Hb superior al 50% se correlacionó con mayor número de complicaciones isquémicas (OR 5,68; IC95%, 1,44-22,39; P = 0,01) (352). Siguiendo esta línea argumental y, dado que las pacientes usuarias de AUP preoperatorio presentan descensos menores en las cifras de hemoglobina y hematocrito tras la cirugía, cabría esperar que tuvieran menor número de complicaciones. En efecto, en nuestra serie el cómputo global de complicaciones posoperatorias es menor en el grupo de AUP (8,1% vs. 12,5%) si bien esta diferencia no alcanza significación. Esto puede justificarse porque, en general, las complicaciones son eventos poco frecuentes y sería necesaria una n mucho mayor para valorar el efecto del fármaco sobre las complicaciones. Tampoco se objetivaron diferencias entre la prevalencia de hemotransfusión en el grupo de AUP y en el de no AUP y, de nuevo, sería necesaria una n mucho mayor para valorar este efecto, ya que el menor descenso en el hematocrito y hemoglobina posoperatoria del grupo de AUP parece apuntar *a priori* a una menor necesidad de transfusión tras la cirugía.

Del análisis del tiempo operatorio se desprende que las pacientes operadas tras 3 meses de AUP tienen tiempos de intervención mayores (147,27 minutos frente a 131,09 minutos, P=0,062). La cercanía de la P al nivel de significación podría hacer suponer que con mayor número de pacientes esta diferencia sí llegara a alcanzarla. La explicación de por qué el tiempo de intervención sea mayor en las mujeres tratadas no se explica por los datos recogidos de nuestras pacientes. Queda claro que no es por mayor prevalencia de episodios de sangrado intraoperatorio ya que la variación de hemoglobina pre y poscirugía es menor en el grupo tratado. Según nuestra experiencia quirúrgica el AUP puede aumentar la dificultad operatoria de algunas técnicas, sobre todo la miomectomía, por reblandecimiento del tejido miomatoso que hace más complicada su manipulación, si bien el grado subjetivo de dificultad de la técnica quirúrgica no se suele recoger en el protocolo quirúrgico en nuestro medio.

No hay diferencias en los dos grupos en la tasa de incisión vertical, de lo que se deduce que la reducción media del volumen del mioma mayor tras AUP del 34,5% en nuestras pacientes no tiene repercusión sobre la vía de abordaje quirúrgica. Una de las explicaciones a este hecho es que el AUP reduce en menor proporción el volumen del útero que el del mioma, así se objetiva en nuestros datos y se confirma en el análisis de los PEARL (291,10,290,292): mientras que el volumen del mioma se reduce en torno al 35-40%, el volumen uterino queda reducido en torno al 15-20%. En nuestra serie la reducción del volumen es de tan sólo el 6,60%. Este hecho probablemente se sustenta por la menor densidad de RP en el miometrio sano que en el seno del mioma (105,106). Dado que es el tamaño uterino el que condiciona la indicación del tipo de incisión quirúrgica, parece congruente no encontrar cambios en la tasa de incisión vertical.

Tampoco se observó una menor tasa de apertura de cavidad en las miomectomías practicadas en las mujeres tratadas. Dado esta n es de 15, este resultado debe ser tomado con cautela.

No se encuentran diferencias entre la estancia media en UCI de las pacientes del grupo de AUP y del de no AUP. Por el contrario, sí que se objetivó menor estancia media en el grupo de pacientes tratadas (3,78 días frente a 4,07 días; $P=0,743$). Habría que reevaluar esta diferencia con tamaños muestrales mayores, en los que el número de complicaciones fuera mayor para ver si el peso de estas complicaciones repercute en un mayor tiempo de ingreso hospitalario para las no usuarias de AUP que son las que mayor tasa de complicaciones desarrollan.

Existe en la literatura un metaanálisis de 26 ECA que evalúan el tratamiento prequirúrgico con aGnRH en la paciente con fibromas uterinos candidatas a cirugía. Su objetivo, al igual que el de nuestro estudio, era el de establecer cuál es la eficacia del fármaco en cuanto a variación de los parámetros intra y posoperatorios de la cirugía de miomas (353). Dada la semejanza de las variables estudiadas por Lethaby y cols. en este metaanálisis y las variables contempladas en esta tesis y la similar metodología en el cálculo de volúmenes (elipsoide prolato), se puede establecer una buena comparativa entre el efecto de los aGnRH y el AUP sobre los parámetros intra y posoperatorios de la cirugía de miomas.

Para comenzar se han de recordar los diferentes mecanismos de acción de los dos fármacos: los aGnRH inducen un hipestrogenismo severo por frenación del eje hipotálamo-hipófisis por desensibilización. Esto se traduce en el mioma en un descenso de la producción de la MEC (354) y una disminución de la vascularización del mismo con aumento del IR de la vascularización del tumor, lo que se correlaciona de manera directa con el porcentaje de reducción de volumen (355). El AUP, por el contrario, es capaz de bajar el nivel de FSH hasta situarlo en rango de fase folicular y propicia la apoptosis en el fibroma (287). Recientemente se ha observado también un decremento en la vascularización del mioma tratado con AUP (350).

En nuestra población, debido al tamaño de la *n*, no se hacen análisis estadísticos separados para histerectomía y miomectomía, laparoscópica o laparotómica. En su lugar, se comprueba que no existen diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de estas cirugías en cada uno de los grupos: tratadas y no tratadas con AUP. En el metaanálisis de Lethaby y cols. el análisis estadístico se lleva a cabo en dos grupos: miomectomías e histerectomías, sin especificar vía de abordaje (laparoscopia/laparotomía/vaginal/histeroscopia). Los grupos de comparación en el metaanálisis son aGnRH vs. placebo y en nuestro estudio, mujeres tratadas con AUP vs. no tratadas.

La pérdida sanguínea intraoperatoria no varió significativamente para las miomectomías, pero sí que disminuyó para las histerectomías según los datos del metaanálisis. Según nuestra casuística también se redujo el sangrado operatorio con la indicación de AUP. Esta disminución de la pérdida hemática en las tratadas con aGnRH y AUP es consistente con lo expuesto en el párrafo anterior: los dos fármacos disminuyen la vascularización del mioma elevando el IP de sus vasos, por lo que cabe esperar que este efecto se traduzca en menor cuantía de sangrado.

La duración de la cirugía no difiere para las miomectomías, pero sí se ve reducida significativamente en las histerectomías del grupo tratado con aGnRH frente al placebo. Esto probablemente se explique por la distorsión del plano de disección del mioma producido por los análogos (356) que haga más difícil la técnica de miomectomía abdominal. En nuestros datos no hay diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de AUP y el de no tratamiento, pero parece que se observa

una tendencia a tiempos quirúrgicos más largos para el grupo de tratamiento con el SPRM. Como anteriormente se hipotetizó, podría ocurrir que el reblandecimiento del mioma tras AUP ocasione una peor manipulación del mismo en las miomectomías.

La estancia hospitalaria se redujo de manera significativa para las pacientes tratadas con análogos previos a una histerectomía, pero no hubo diferencias en el grupo de la miomectomía. En nuestro estudio no se aprecian diferencias entre el grupo de AUP y el de no tratamiento, pero parece haber cierta tendencia a estancias más cortas en el grupo de tratamiento. El acortamiento de la estancia hospitalaria en las pacientes histerectomizadas con tratamiento previo con GnRH parece deberse al acortamiento del tiempo quirúrgico y a la menor pérdida hemática intraperitoneal que condiciona según la literatura y como se comentó anteriormente, menor tasa de complicaciones. En los datos presentados en esta tesis, la tendencia al acortamiento de la estancia hospitalaria parece deberse exclusivamente a la menor pérdida hemática intraoperatoria.

La tasa de incisión vertical estaba significativamente reducida en el grupo de histerectomía y miomectomía con tratamiento previo con aGnRH vs. las no tratadas. En las pacientes objeto de nuestro estudio no se objetivó menor tasa de incisión vertical en las tratadas vs. las no tratadas. Esta diferencia entre análogos y el SPRM es, con mucha seguridad, debida a que los aGnRH condicionan una mayor reducción del volumen uterino que la proporcionada por el AUP. En PEARL II, la reducción del volumen uterino con leuprolide fue del 47% frente al 20% de la dosis de 5mg y 22% de la de 10mg.

Al igual que en nuestros resultados, no se objetivaron diferencias en la tasa de hemotransfusión de las tratadas y no tratadas.

Las complicaciones en las pacientes tratadas con aGnRH antes de una miomectomía fueron similares a las del grupo placebo, pero fueron menos numerosas (con significación estadística) en el grupo de histerectomizadas tratadas con análogos. En el estudio que aquí se presenta, no se aprecian diferencias significativas, pero sí cierta tendencia a que el grupo de AUP presenta menos complicaciones posoperatorias. En el caso de los análogos la reducción de las complicaciones se puede

deber a la mejora de las condiciones preoperatorias de la paciente, la disminución del tiempo quirúrgico y el menor volumen de sangrado. En el caso de las usuarias de AUP, probablemente se deba a la mejora del estado basal preoperatorio de la paciente y a la menor pérdida hemática.

Los autores del metaanálisis concluyen que, a la luz de la evidencia actual, no existen datos para apoyar el uso de aGnRH para todas las mujeres con fibromas que se someten a histerectomía o miomectomía. Pueden recomendarse como uso preoperatorio del útero de gran tamaño, de la anemia preoperatoria y para evitar una incisión vertical. Tampoco consideran que haya datos de coste-efectividad como para justificar su uso.

5.3 POBLACIÓN DE MUJERES INTERVENIDAS MEDIANTE MIOMECTOMÍA HISTEROSCÓPICA

Es en los miomas submucosos en los que, según los datos extraídos de nuestras pacientes, el fármaco tiene menor respuesta en cuanto a reducción de volumen, no en cuanto a reducción del sangrado, ya que el aumento de la cifra de hemoglobina tras el tratamiento es el mayor objetivado en el análisis por localización del mioma. Se aprecia en nuestra serie una tendencia del clínico a administrar el SPRM en los miomas de mayor tamaño, lo que obligó a seleccionar las pacientes para dejar dos grupos comparables en sus características basales, aptos para el análisis de los datos de la miomectomía histeroscópica.

El análisis de los datos operatorios de estas pacientes no encuentra diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de AUP y el no tratado en cuanto a número de cirugías de resección, tiempo quirúrgico, balance del medio de distensión, porcentaje de resección del mioma en la primera cirugía y días de ingreso en planta.

Estos datos se corroboran en los obtenidos de otro estudio recientemente publicado. En septiembre de 2015, Bizarri y cols. publican los resultados de un estudio prospectivo que compara los resultados intraoperatorios de la miomectomía histeroscópica en 4 brazos de tratamiento: el S, pacientes a las que se les realizaba la miomectomía histeroscópica sin tratamiento previo, el T asignado a tratamiento previo a cirugía con 3 meses de triptorelina; el L, asignado a letrozol en los tres meses preoperatorios y el U: asignado a AUP en un ciclo de 3 meses preoperatorios. Todos los

fármacos preoperatorios causaron una reducción en el volumen de los miomas, si bien el grupo con menor reducción fue el asignado a AUP que disminuyó un 21%, frente a un 37% de las tratadas con triptorelina y el 34,5% de las tratadas con letrozol. Este dato apunta en la dirección de los presentados en esta tesis: los miomas submucosos reducen menos volumen que los de otras localizaciones. En nuestra serie no se aprecia decremento en el volumen del mioma submucoso.

El tiempo quirúrgico fue significativamente menor para las tratadas con triptorelina y letrozol frente a las que se operaron sin preparación. No se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo quirúrgico de las tratadas con AUP y de las no tratadas, lo que coincide por completo con nuestra casuística. Este hallazgo podría venir condicionado por la escasa reducción de volumen de los miomas submucosos con el fármaco.

Lo mismo ocurrió con el balance del medio de distensión, que en el trabajo de Bizarri fue salino y en el presente estudio, fue glicina. Las pacientes tratadas con letrozol o triptorelina presentaron menor absorción de medio líquido, mientras que las pacientes tratadas con AUP no presentaron balances menores, al igual que en nuestra serie. Esto podría deberse al menor efecto que sobre la vascularización presentan los miomas tratados con AUP. Dado que la muestra de mujeres tratadas con AUP en este estudio tiene una $n=7$, se necesita prudencia a la hora de extrapolar los datos expuestos.

5.4 LIMITACIÓN DEL ESTUDIO Y CONSIDERACIONES PARA EL FUTURO

La principal limitación de este estudio es metodológica, puesto que se trata de un estudio retrospectivo con lo que durante la obtención de datos se generan los indeseables datos perdidos o “missing” con la consecuente pérdida de tamaño y de calidad. Sin embargo, este tipo de aproximación ofrece una visión muy realista del uso y del efecto del fármaco sobre el campo. Otra de las limitaciones es el tamaño, ya que una n pequeña no permite estimar los datos sobre efectos poco frecuentes, como las complicaciones posoperatorias o la hemotransfusión.

Sería aconsejable en el futuro la realización de estudios con tamaño de muestra mayor y con medición del volumen del mioma distinto al del método del elipsoide prolato. Por su disponibilidad en nuestro medio, sería factible calcular los

volúmenes mediante la ecografía 3D, método que supera en fiabilidad a las mediciones de la ecografía 2D y que es más costo efectivo que la RNM.

Deberían establecerse cuáles son las indicaciones del fármaco a la luz de los hallazgos del presente estudio y llevarse a cabo un análisis de coste efectividad.

Es interesante explorar la vía del AUP como tratamiento crónico del mioma uterino sintomático y más aún, plantear el fármaco como tratamiento reductor de los miomas intramurales cercanos o con afectación de la cavidad en la mujer con esterilidad, en la que la cirugía tiene un efecto deletéreo sobre la capacidad fértil.

6. CONCLUSIONES

1. El AUP 5mg diarios vo administrado preoperatoriamente durante 3 meses en mujeres candidatas a cirugía abdominal por útero miomatoso sintomático optimiza los parámetros intraquirúrgicos, objetivándose una menor disminución de la hemoglobina y hematocrito posoperatorios para el grupo tratado. Este hecho parece revestir importancia dado que en la literatura se correlaciona la cifra de hemoglobina en el posoperatorio con un incremento del riesgo de complicaciones. No se objetivaron diferencias significativas en el tiempo quirúrgico, tasa de incisión vertical y tiempo de ingreso hospitalario.
2. Se objetivaron diferencias significativas en las características basales de la población de mujeres intervenidas mediante cirugía abdominal. Las pacientes que recibieron AUP presentaban niveles de hemoglobina preoperatoria menores, lo que traduce una tendencia de los facultativos que prescriben el fármaco a indicarlo a pacientes con mayor prevalencia de sangrado uterino. En la población de mujeres tratadas mediante miomectomía histeroscópica se objetivaron diferencias significativas en cuanto al volumen del mioma submucoso que fue mayor en las pacientes tratadas con el fármaco, lo cual se debe, nuevamente, a una tendencia a indicarlo en pacientes con miomas mayores.
3. En nuestra población la reducción media del volumen del mioma principal fue del 34,5%, en consonancia con los datos extraídos de los ECA fase III del fármaco. Esta aceptable reducción volumétrica se corresponde con una reducción del diámetro mayor del mioma principal que en apariencia no es tan pronunciada: una reducción de 8,8mm (14,65%) en el diámetro mayor del mioma se corresponde con un decremento del 34% del volumen. La reducción del volumen uterino fue del 6,60%, inferior a la objetivada en los ensayos del fármaco.
4. El AUP 5 mg se ha demostrado muy útil en la recuperación de la anemia producida por el sangrado relacionado con miomas. El aumento de hemoglobina tras 3 meses de tratamiento es de casi 2g/dl. Dado que es necesaria la corrección de la anemia prequirúrgica para mejorar la tasa de

complicaciones intraoperatorias, puede ser una opción terapéutica en esta indicación.

5. La prevalencia de efectos secundarios es baja, son leves y rara vez ocasionan abandono terapéutico, por lo que es un fármaco con una excelente adherencia.
6. El tratamiento con 3 meses de AUP no mejora los parámetros intraoperatorios de la miomectomía histeroscópica.
7. Existe un perfil de mujer baja respondedora: tamaño de mioma pequeño, IMC bajo y de gran respondedora: mayor IMC. Parece objetivarse una tendencia a tener mejor respuesta en el caso de los miomas intramurales, múltiples y en la raza caucásica o negra.
8. Por todo ello, se podría concluir acerca del uso de AUP como tratamiento del útero miomatoso previo a la cirugía abdominal que debería administrarse fundamentalmente a la paciente con anemia prequirúrgica para mejorar el estatus antes de enfrentarse al procedimiento o cuando se prevea un gran pérdida hemática intraoperatoria. Como tratamiento del mioma submucoso previo a la resección histeroscópica, debería administrarse como corrector de la anemia prequirúrgica. Además la indicación puede acotarse según el perfil de respuesta perfilado en este trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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*. enero de 2003;188(1):100-7.
2. Stewart EA. Uterine fibroids. *Lancet*. 27 de enero de 2001;357(9252):293-8.
3. Catherino WH, Parrott E, Segars J. Proceedings from the National Institute of Child Health and Human Development conference on the Uterine Fibroid Research Update Workshop. *Fertil Steril*. enero de 2011;95(1):9-12.
4. Simón C. Introduction: Are we advancing in our scientific understanding and therapeutic improvement of uterine fibroids... or not? *Fertil Steril*. septiembre de 2014;102(3):611-2.
5. Bonney V. The Scope and Technique of Myomectomy: (Abstract). *Proc R Soc Med*. 1923;16(Obstet Gynaecol Sect):22-4.
6. Fauconnier A, Chapron C, Babaki-Fard K, Dubuisson JB. Recurrence of leiomyomata after myomectomy. *Hum Reprod Update*. diciembre de 2000;6(6):595-602.
7. 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.
8. Kanelopoulos N, Dendrinou S, Oikonomou A, Panagopoulos P, Markussis V. Doppler-ultrasound as a predictor of uterine fibroid response to GnRH therapy. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. julio de 2003;82(1):41-7.
9. European Medicines Agency - Find medicine - Esmya [Internet]. [citado 18 de octubre de 2015]. Recuperado a partir de: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002041/human_med_001542.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
10. 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(5):409-20.
11. Delev DP. Ulipristal acetate--a review of the new therapeutic indications and future prospects. *Folia Med (Plovdiv)*. diciembre de 2013;55(3-4):5-10.
12. Wilkens J, Williams ARW, Chwalisz K, Han C, Cameron IT, Critchley HOD. Effect of asoprisnil on uterine proliferation markers and endometrial expression of the tumour suppressor gene, PTEN. *Hum Reprod Oxf Engl*. mayo de 2009;24(5):1036-44.
13. Flake GP, Andersen J, Dixon D. Etiology and pathogenesis of uterine leiomyomas: a review. *Environ Health Perspect*. junio de 2003;111(8):1037-54.
14. Marshall LM, Spiegelman D, Goldman MB, Manson JE, Colditz GA, Barbieri RL, et al. A prospective study of reproductive factors and oral contraceptive use in relation to the risk of uterine leiomyomata. *Fertil Steril*. septiembre de 1998;70(3):432-9.

15. Sato F, Miyake H, Nishi M, Mori M, Kudo R. Early normal menstrual cycle pattern and the development of uterine leiomyomas. *J Womens Health Gend Based Med.* abril de 2000;9(3):299-302.
16. Terry KL, De Vivo I, Hankinson SE, Missmer SA. Reproductive characteristics and risk of uterine leiomyomata. *Fertil Steril.* diciembre de 2010;94(7):2703-7.
17. Parazzini F, La Vecchia C, Negri E, Cecchetti G, Fedele L. Epidemiologic characteristics of women with uterine fibroids: a case-control study. *Obstet Gynecol.* diciembre de 1988;72(6):853-7.
18. Ross RK, Pike MC, Vessey MP, Bull D, Yeates D, Casagrande JT. Risk factors for uterine fibroids: reduced risk associated with oral contraceptives. *Br Med J Clin Res Ed.* 9 de agosto de 1986;293(6543):359-62.
19. Shynlova O, Tsui P, Jaffer S, Lye SJ. Integration of endocrine and mechanical signals in the regulation of myometrial functions during pregnancy and labour. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* mayo de 2009;144 Suppl 1:S2-10.
20. Andersen J, Barbieri RL. Abnormal gene expression in uterine leiomyomas. *J Soc Gynecol Investig.* octubre de 1995;2(5):663-72.
21. Baird DD, Dunson DB. Why is parity protective for uterine fibroids? *Epidemiol Camb Mass.* marzo de 2003;14(2):247-50.
22. Cramer SF, Patel A. The frequency of uterine leiomyomas. *Am J Clin Pathol.* octubre de 1990;94(4):435-8.
23. Lumbiganon P, Rugpao S, Phandhu-fung S, Laopaiboon M, Vudhikamraksa N, Werawatakul Y. Protective effect of depot-medroxyprogesterone acetate on surgically treated uterine leiomyomas: a multicentre case--control study. *Br J Obstet Gynaecol.* septiembre de 1996;103(9):909-14.
24. Sato F, Nishi M, Kudo R, Miyake H. Body fat distribution and uterine leiomyomas. *J Epidemiol Jpn Epidemiol Assoc.* agosto de 1998;8(3):176-80.
25. Shikora SA, Niloff JM, Bistrrian BR, Forse RA, Blackburn GL. Relationship between obesity and uterine leiomyomata. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif.* agosto de 1991;7(4):251-5.
26. Glass AR. Endocrine aspects of obesity. *Med Clin North Am.* enero de 1989;73(1):139-60.
27. Schneider J, Bradlow HL, Strain G, Levin J, Anderson K, Fishman J. Effects of obesity on estradiol metabolism: decreased formation of nonuterotropic metabolites. *J Clin Endocrinol Metab.* mayo de 1983;56(5):973-8.
28. Chiaffarino F, Parazzini F, La Vecchia C, Chatenoud L, Di Cintio E, Marsico S. Diet and uterine myomas. *Obstet Gynecol.* septiembre de 1999;94(3):395-8.
29. Goldin BR, Adlercreutz H, Gorbach SL, Warram JH, Dwyer JT, Swenson L, et al. Estrogen excretion patterns and plasma levels in vegetarian and omnivorous women. *N Engl J Med.* 16 de diciembre de 1982;307(25):1542-7.

30. Goldin BR, Adlercreutz H, Dwyer JT, Swenson L, Warram JH, Gorbach SL. Effect of diet on excretion of estrogens in pre- and postmenopausal women. *Cancer Res.* septiembre de 1981;41(9 Pt 2):3771-3.
31. Prentice R, Thompson D, Clifford C, Gorbach S, Goldin B, Byar D. Dietary fat reduction and plasma estradiol concentration in healthy postmenopausal women. The Women's Health Trial Study Group. *J Natl Cancer Inst.* 17 de enero de 1990;82(2):129-34.
32. Sahin K, Ozercan R, Onderci M, Sahin N, Gursu MF, Khachik F, et al. Lycopene supplementation prevents the development of spontaneous smooth muscle tumors of the oviduct in Japanese quail. *Nutr Cancer.* 2004;50(2):181-9.
33. Sahin K, Ozercan R, Onderci M, Sahin N, Khachik F, Seren S, et al. Dietary tomato powder supplementation in the prevention of leiomyoma of the oviduct in the Japanese quail. *Nutr Cancer.* 2007;59(1):70-5.
34. Tham DM, Gardner CD, Haskell WL. Clinical review 97: Potential health benefits of dietary phytoestrogens: a review of the clinical, epidemiological, and mechanistic evidence. *J Clin Endocrinol Metab.* julio de 1998;83(7):2223-35.
35. Nikov GN, Hopkins NE, Boue S, Alworth WL. Interactions of dietary estrogens with human estrogen receptors and the effect on estrogen receptor-estrogen response element complex formation. *Environ Health Perspect.* septiembre de 2000;108(9):867-72.
36. Sahin K, Akdemir F, Tuzcu M, Sahin N, Onderci M, Ozercan R, et al. Genistein suppresses spontaneous oviduct tumorigenesis in quail. *Nutr Cancer.* 2009;61(6):799-806.
37. Parazzini F, Di Martino M, Candiani M, Viganò P. Dietary Components and Uterine Leiomyomas: A Review of Published Data. *Nutr Cancer.* 31 de marzo de 2015;1-11.
38. Brakta S, Diamond JS, Al-Hendy A, Diamond MP, Halder SK. Role of vitamin D in uterine fibroid biology. *Fertil Steril.* 13 de junio de 2015;
39. Wise LA, Palmer JR, Harlow BL, Spiegelman D, Stewart EA, Adams-Campbell LL, et al. Risk of uterine leiomyomata in relation to tobacco, alcohol and caffeine consumption in the Black Women's Health Study. *Hum Reprod Oxf Engl.* agosto de 2004;19(8):1746-54.
40. Wyshak G, Frisch RE, Albright NL, Albright TE, Schiff I. Lower prevalence of benign diseases of the breast and benign tumours of the reproductive system among former college athletes compared to non-athletes. *Br J Cancer.* noviembre de 1986;54(5):841-5.
41. Moorman PG, Leppert P, Myers ER, Wang F. Comparison of characteristics of fibroids in African American and white women undergoing premenopausal hysterectomy. *Fertil Steril.* 1 de marzo de 2013;99(3):768-76.e1.
42. Al-Hendy A, Salama SA. Catechol-O-methyltransferase polymorphism is associated with increased uterine leiomyoma risk in different ethnic groups. *J Soc Gynecol Investig.* febrero de 2006;13(2):136-44.
43. Ishikawa H, Reierstad S, Demura M, Rademaker AW, Kasai T, Inoue M, et al. High aromatase expression in uterine leiomyoma tissues of African-American women. *J Clin Endocrinol Metab.* mayo de 2009;94(5):1752-6.

44. D'Aloisio AA, Baird DD, DeRoo LA, Sandler DP. Early-life exposures and early-onset uterine leiomyomata in black women in the Sister Study. *Environ Health Perspect.* marzo de 2012;120(3):406-12.
45. Marshall LM, Spiegelman D, Barbieri RL, Goldman MB, Manson JE, Colditz GA, et al. Variation in the incidence of uterine leiomyoma among premenopausal women by age and race. *Obstet Gynecol.* diciembre de 1997;90(6):967-73.
46. Armed Forces Health Surveillance Center (AFHSC). Uterine fibroids, active component females, U.S. Armed Forces, 2001-2010. *MSMR.* diciembre de 2011;18(12):10-3.
47. Parazzini F, Negri E, La Vecchia C, Rabaiotti M, Luchini L, Villa A, et al. Uterine myomas and smoking. Results from an Italian study. *J Reprod Med.* mayo de 1996;41(5):316-20.
48. Marshall LM, Spiegelman D, Manson JE, Goldman MB, Barbieri RL, Stampfer MJ, et al. Risk of uterine leiomyomata among premenopausal women in relation to body size and cigarette smoking. *Epidemiol Camb Mass.* septiembre de 1998;9(5):511-7.
49. Michnovicz JJ, Hershcopf RJ, Naganuma H, Bradlow HL, Fishman J. Increased 2-hydroxylation of estradiol as a possible mechanism for the anti-estrogenic effect of cigarette smoking. *N Engl J Med.* 20 de noviembre de 1986;315(21):1305-9.
50. Barbieri RL, McShane PM, Ryan KJ. Constituents of cigarette smoke inhibit human granulosa cell aromatase. *Fertil Steril.* agosto de 1986;46(2):232-6.
51. Wack JT, Rodin J. Smoking and its effects on body weight and the systems of caloric regulation. *Am J Clin Nutr.* febrero de 1982;35(2):366-80.
52. Baron JA, La Vecchia C, Levi F. The antiestrogenic effect of cigarette smoking in women. *Am J Obstet Gynecol.* febrero de 1990;162(2):502-14.
53. Cramer SF, Horiszny JA, Leppert P. Epidemiology of uterine leiomyomas. With an etiologic hypothesis. *J Reprod Med.* agosto de 1995;40(8):595-600.
54. Samadi AR, Lee NC, Flanders WD, Boring JR, Parris EB. Risk factors for self-reported uterine fibroids: a case-control study. *Am J Public Health.* junio de 1996;86(6):858-62.
55. Kasai M, Ichimura T, Kawamura N, Sumikura T, Matsuda M, Asano C, et al. Prediction of the shrinking rate of uterine leiomyoma nodules using needle biopsy specimens. *Fertil Steril.* agosto de 2012;98(2):440-3.
56. Simsek T, Karakus C, Trak B. Impact of different hormone replacement therapy regimens on the size of myoma uteri in postmenopausal period: tibolone versus transdermal hormonal replacement system. *Maturitas.* 25 de julio de 2002;42(3):243-6.
57. Fedele L, Bianchi S, Raffaelli R, Zanconato G. A randomized study of the effects of tibolone and transdermal estrogen replacement therapy in postmenopausal women with uterine myomas. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* enero de 2000;88(1):91-4.
58. Ang WC, Farrell E, Vollenhoven B. Effect of hormone replacement therapies and selective estrogen receptor modulators in postmenopausal women with uterine leiomyomas: a literature review. *Climacteric J Int Menopause Soc.* diciembre de 2001;4(4):284-92.

59. Mourits MJ, De Vries EG, Willemse PH, Ten Hoor KA, Hollema H, Van der Zee AG. Tamoxifen treatment and gynecologic side effects: a review. *Obstet Gynecol.* mayo de 2001;97(5 Pt 2):855-66.
60. Cohen I, Rosen DJ, Altaras M, Beyth Y, Shapira J, Yigael D. Tamoxifen treatment in premenopausal breast cancer patients may be associated with ovarian overstimulation, cystic formations and fibroid overgrowth. *Br J Cancer.* marzo de 1994;69(3):620-1.
61. Kang J, Baxi L, Heller D. Tamoxifen-induced growth of leiomyomas. A case report. *J Reprod Med.* febrero de 1996;41(2):119-20.
62. Le Bouëdec G, de Latour M, Dauplat J. [Expansive uterine myoma during tamoxifen therapy. 11 cases]. *Presse Médicale Paris Fr* 1983. 25 de noviembre de 1995;24(36):1694-6.
63. Le Bouëdec G, Auvray H, Curé H, de Latour M, Penault-Llorca F, Dauplat J. [Uterine sarcoma in patients receiving tamoxifen therapy. Apropos of 2 cases]. *Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Française Médecine Interne.* septiembre de 2001;22(9):881-5.
64. Houston KD, Hunter DS, Hodges LC, Walker CL. Uterine leiomyomas: mechanisms of tumorigenesis. *Toxicol Pathol.* febrero de 2001;29(1):100-4.
65. Bigsby RM, Caperell-Grant A, Madhukar BV. Xenobiotics released from fat during fasting produce estrogenic effects in ovariectomized mice. *Cancer Res.* 1 de marzo de 1997;57(5):865-9.
66. Landrigan PJ, Sonawane B, Mattison D, McCally M, Garg A. Chemical contaminants in breast milk and their impacts on children's health: an overview. *Environ Health Perspect.* junio de 2002;110(6):A313-5.
67. Massart F, Harrell JC, Federico G, Saggese G. Human breast milk and xenoestrogen exposure: a possible impact on human health. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc.* abril de 2005;25(4):282-8.
68. Hodges LC, Bergerson JS, Hunter DS, Walker CL. Estrogenic effects of organochlorine pesticides on uterine leiomyoma cells in vitro. *Toxicol Sci Off J Soc Toxicol.* abril de 2000;54(2):355-64.
69. Pollack AZ, Buck Louis GM, Chen Z, Sun L, Trabert B, Guo Y, et al. Bisphenol A, benzophenone-type ultraviolet filters, and phthalates in relation to uterine leiomyoma. *Environ Res.* febrero de 2015;137:101-7.
70. Weuve J, Hauser R, Calafat AM, Missmer SA, Wise LA. Association of exposure to phthalates with endometriosis and uterine leiomyomata: findings from NHANES, 1999-2004. *Environ Health Perspect.* junio de 2010;118(6):825-32.
71. Zheng L-H, Cai F-F, Ge I, Biskup E, Cheng Z-P. Stromal fibroblast activation and their potential association with uterine fibroids (Review). *Oncol Lett.* agosto de 2014;8(2):479-86.
72. Stewart EA, Nowak RA. New concepts in the treatment of uterine leiomyomas. *Obstet Gynecol.* octubre de 1998;92(4 Pt 1):624-7.
73. Lindner V, Reidy MA. Proliferation of smooth muscle cells after vascular injury is inhibited by an antibody against basic fibroblast growth factor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1 de mayo de 1991;88(9):3739-43.

74. Rogers R, Norian J, Malik M, Christman G, Abu-Asab M, Chen F, et al. Mechanical homeostasis is altered in uterine leiomyoma. *Am J Obstet Gynecol.* abril de 2008;198(4):474.e1-11.
75. Malik M, Segars J, Catherino WH. Integrin β 1 regulates leiomyoma cytoskeletal integrity and growth. *Matrix Biol J Int Soc Matrix Biol.* octubre de 2012;31(7-8):389-97.
76. Sun L-M, Wang K-H, Lee Y-CG. Keloid incidence in Asian people and its comorbidity with other fibrosis-related diseases: a nationwide population-based study. *Arch Dermatol Res.* noviembre de 2014;306(9):803-8.
77. Leppert PC, Catherino WH, Segars JH. A new hypothesis about the origin of uterine fibroids based on gene expression profiling with microarrays. *Am J Obstet Gynecol.* agosto de 2006;195(2):415-20.
78. Zhang Z, Kang C, Chen B, Nie F, Ma J, Qin Z. [The effects of conditioned medium from keloid fibroblasts under hypoxia on angiogenesis]. *Zhonghua Zheng Xing Wai Ke Za Zhi Zhonghua Zhengxing Waike Zazhi Chin J Plast Surg.* julio de 2014;30(4):283-8.
79. Mayer A, Höckel M, Wree A, Leo C, Horn L-C, Vaupel P. Lack of hypoxic response in uterine leiomyomas despite severe tissue hypoxia. *Cancer Res.* 15 de junio de 2008;68(12):4719-26.
80. Grayston JT, Kuo CC, Coulson AS, Campbell LA, Lawrence RD, Lee MJ, et al. Chlamydia pneumoniae (TWAR) in atherosclerosis of the carotid artery. *Circulation.* 15 de diciembre de 1995;92(12):3397-400.
81. Moore KR, Cole SR, Dittmer DP, Schoenbach VJ, Smith JS, Baird DD. Self-Reported Reproductive Tract Infections and Ultrasound Diagnosed Uterine Fibroids in African-American Women. *J Womens Health* 2002. 22 de abril de 2015;
82. Laughlin SK, Schroeder JC, Baird DD. New directions in the epidemiology of uterine fibroids. *Semin Reprod Med.* mayo de 2010;28(3):204-17.
83. Bulun SE. Uterine fibroids. *N Engl J Med.* 3 de octubre de 2013;369(14):1344-55.
84. Li L, Clevers H. Coexistence of quiescent and active adult stem cells in mammals. *Science.* 29 de enero de 2010;327(5965):542-5.
85. Chard T. *The Uterus.* Cambridge University Press; 1994. 406 p.
86. Ono M, Maruyama T, Masuda H, Kajitani T, Nagashima T, Arase T, et al. Side population in human uterine myometrium displays phenotypic and functional characteristics of myometrial stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 20 de noviembre de 2007;104(47):18700-5.
87. Wang S, Su Q, Zhu S, Liu J, Hu L, Li D. Clonality of multiple uterine leiomyomas. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* abril de 2002;31(2):107-11.
88. Hashimoto K, Azuma C, Kamiura S, Kimura T, Nobunaga T, Kanai T, et al. Clonal determination of uterine leiomyomas by analyzing differential inactivation of the X-chromosome-linked phosphoglycerokinase gene. *Gynecol Obstet Invest.* 1995;40(3):204-8.
89. Mayer A, Hoeckel M, von Wallbrunn A, Horn L-C, Wree A, Vaupel P. HIF-mediated hypoxic response is missing in severely hypoxic uterine leiomyomas. *Adv Exp Med Biol.* 2010;662:399-405.

90. Ono M, Qiang W, Serna VA, Yin P, Coon JS, Navarro A, et al. Role of stem cells in human uterine leiomyoma growth. *PloS One*. 2012;7(5):e36935.
91. Mas A, Cervelló I, Gil-Sanchis C, Faus A, Ferro J, Pellicer A, et al. Identification and characterization of the human leiomyoma side population as putative tumor-initiating cells. *Fertil Steril*. septiembre de 2012;98(3):741-51.e6.
92. Ono M, Yin P, Navarro A, Moravek MB, Coon JS, Druschitz SA, et al. Paracrine activation of WNT/ β -catenin pathway in uterine leiomyoma stem cells promotes tumor growth. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 15 de octubre de 2013;110(42):17053-8.
93. Bulun SE. Uterine fibroids. *N Engl J Med*. 3 de octubre de 2013;369(14):1344-55.
94. Kjerulff KH, Langenberg P, Seidman JD, Stolley PD, Guzinski GM. Uterine leiomyomas. Racial differences in severity, symptoms and age at diagnosis. *J Reprod Med*. julio de 1996;41(7):483-90.
95. Peddada SD, Laughlin SK, Miner K, Guyon J-P, Haneke K, Vahdat HL, et al. Growth of uterine leiomyomata among premenopausal black and white women. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 16 de diciembre de 2008;105(50):19887-92.
96. Tomlinson IPM, Alam NA, Rowan AJ, Barclay E, Jaeger EEM, Kelsell D, et al. Germline mutations in FH predispose to dominantly inherited uterine fibroids, skin leiomyomata and papillary renal cell cancer. *Nat Genet*. abril de 2002;30(4):406-10.
97. Lehtonen R, Kiuru M, Vanharanta S, Sjöberg J, Aaltonen L-M, Aittomäki K, et al. Biallelic inactivation of fumarate hydratase (FH) occurs in nonsyndromic uterine leiomyomas but is rare in other tumors. *Am J Pathol*. enero de 2004;164(1):17-22.
98. Mäkinen 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*. 14 de octubre de 2011;334(6053):252-5.
99. Markowski DN, Helmke BM, Bartnitzke S, Löning T, Bullerdiek J. Uterine Fibroids: Do We Deal With More Than One Disease? *Int J Gynecol Pathol*. noviembre de 2014;33(6):568-72.
100. Pérot G, Croce S, Ribeiro A, Lagarde P, Velasco V, Neuville A, et al. MED12 alterations in both human benign and malignant uterine soft tissue tumors. *PloS One*. 2012;7(6):e40015.
101. Ozturk N, Singh I, Mehta A, Braun T, Barreto G. HMGA proteins as modulators of chromatin structure during transcriptional activation. *Front Cell Dev Biol*. 2014;2:5.
102. Dawood MY, Khan-Dawood FS. Plasma insulin-like growth factor-I, CA-125, estrogen, and progesterone in women with leiomyomas. *Fertil Steril*. abril de 1994;61(4):617-21.
103. Spellacy WN, Le Maire WJ, Buhi WC, Birk SA, Bradley BA. Plasma growth hormone and estradiol levels in women with uterine myomas. *Obstet Gynecol*. diciembre de 1972;40(6):829-34.
104. Folkerd EJ, Newton CJ, Davidson K, Anderson MC, James VH. Aromatase activity in uterine leiomyomata. *J Steroid Biochem*. mayo de 1984;20(5):1195-200.
105. Englund K, Blanck A, Gustavsson I, Lundkvist U, Sjöblom P, Norgren A, et al. Sex steroid receptors in human myometrium and fibroids: changes during the menstrual cycle and

- gonadotropin-releasing hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* noviembre de 1998;83(11):4092-6.
106. Marugo M, Centonze M, Bernasconi D, Fazzuoli L, Berta S, Giordano G. Estrogen and progesterone receptors in uterine leiomyomas. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1989;68(8):731-5.
107. Sadan O, van Iddekinge B, van Gelderen CJ, Savage N, Becker PJ, van der Walt LA, et al. Oestrogen and progesterone receptor concentrations in leiomyoma and normal myometrium. *Ann Clin Biochem.* mayo de 1987;24 (Pt 3):263-7.
108. Andersen J. Comparing regulation of the connexin43 gene by estrogen in uterine leiomyoma and pregnancy myometrium. *Environ Health Perspect.* octubre de 2000;108 Suppl 5:811-5.
109. Viville B, Charnock-Jones DS, Sharkey AM, Wetzka B, Smith SK. Distribution of the A and B forms of the progesterone receptor messenger ribonucleic acid and protein in uterine leiomyomata and adjacent myometrium. *Hum Reprod Oxf Engl.* abril de 1997;12(4):815-22.
110. Brandon DD, Bethea CL, Strawn EY, Novy MJ, Burry KA, Harrington MS, et al. Progesterone receptor messenger ribonucleic acid and protein are overexpressed in human uterine leiomyomas. *Am J Obstet Gynecol.* julio de 1993;169(1):78-85.
111. Hsueh AJ, Peck EJ, Clark JH. Progesterone antagonism of the oestrogen receptor and oestrogen-induced uterine growth. *Nature.* 27 de marzo de 1975;254(5498):337-9.
112. Thi MT, Baulieu EE, Milgrom E. Comparison of the characteristics and of the hormonal control of endometrial and myometrial progesterone receptors. *J Endocrinol.* septiembre de 1975;66(3):349-56.
113. Andersen J, Barbieri RL. Abnormal gene expression in uterine leiomyomas. *J Soc Gynecol Investig.* octubre de 1995;2(5):663-72.
114. Kawaguchi K, Fujii S, Konishi I, Iwai T, Nanbu Y, Nonogaki H, et al. Immunohistochemical analysis of oestrogen receptors, progesterone receptors and Ki-67 in leiomyoma and myometrium during the menstrual cycle and pregnancy. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1991;419(4):309-15.
115. Arici A, Sozen I. Transforming growth factor-beta3 is expressed at high levels in leiomyoma where it stimulates fibronectin expression and cell proliferation. *Fertil Steril.* mayo de 2000;73(5):1006-11.
116. Mangrulkar RS, Ono M, Ishikawa M, Takashima S, Klagsbrun M, Nowak RA. Isolation and characterization of heparin-binding growth factors in human leiomyomas and normal myometrium. *Biol Reprod.* septiembre de 1995;53(3):636-46.
117. Yeh J, Rein M, Nowak R. Presence of messenger ribonucleic acid for epidermal growth factor (EGF) and EGF receptor demonstrable in monolayer cell cultures of myometria and leiomyomata. *Fertil Steril.* noviembre de 1991;56(5):997-1000.
118. Fayed YM, Tsibris JC, Langenberg PW, Robertson AL. Human uterine leiomyoma cells: binding and growth responses to epidermal growth factor, platelet-derived growth factor, and insulin. *Lab Invest J Tech Methods Pathol.* enero de 1989;60(1):30-7.

119. Hyder SM, Huang JC, Nawaz Z, Boettger-Tong H, Mäkelä S, Chiappetta C, et al. Regulation of vascular endothelial growth factor expression by estrogens and progestins. *Environ Health Perspect.* octubre de 2000;108 Suppl 5:785-90.
120. Van der Ven LT, Roholl PJ, Gloudemans T, Van Buul-Offers SC, Welters MJ, Bladergroen BA, et al. Expression of insulin-like growth factors (IGFs), their receptors and IGF binding protein-3 in normal, benign and malignant smooth muscle tissues. *Br J Cancer.* 1997;75(11):1631-40.
121. Wamsteker K, Emanuel MH, de Kruif JH. Transcervical hysteroscopic resection of submucous fibroids for abnormal uterine bleeding: results regarding the degree of intramural extension. *Obstet Gynecol.* noviembre de 1993;82(5):736-40.
122. Munro MG, Critchley HOD, Broder MS, Fraser IS, FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* abril de 2011;113(1):3-13.
123. Sabry M, Al-Hendy A. Innovative oral treatments of uterine leiomyoma. *Obstet Gynecol Int.* 2012;2012:943635.
124. Buttram VC, Reiter RC. Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology, and management. *Fertil Steril.* octubre de 1981;36(4):433-45.
125. Wegienka G, Baird DD, Hertz-Picciotto I, Harlow SD, Steege JF, Hill MC, et al. Self-reported heavy bleeding associated with uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol.* marzo de 2003;101(3):431-7.
126. Clevenger-Hoeft M, Syrop CH, Stovall DW, Van Voorhis BJ. Sonohysterography in premenopausal women with and without abnormal bleeding. *Obstet Gynecol.* octubre de 1999;94(4):516-20.
127. Sehgal N, Haskins AL. The mechanism of uterine bleeding in the presence of fibromyomas. *Am Surg.* enero de 1960;26:21-3.
128. Stewart EA, Nowak RA. Leiomyoma-related bleeding: a classic hypothesis updated for the molecular era. *Hum Reprod Update.* agosto de 1996;2(4):295-306.
129. Farrer-Brown G, Beilby JO, Tarbit MH. Venous changes in the endometrium of myomatous uteri. *Obstet Gynecol.* noviembre de 1971;38(5):743-51.
130. Doherty L, Mutlu L, Sinclair D, Taylor H. Uterine fibroids: clinical manifestations and contemporary management. *Reprod Sci Thousand Oaks Calif.* septiembre de 2014;21(9):1067-92.
131. Vollenhoven BJ, Lawrence AS, Healy DL. Uterine fibroids: a clinical review. *Br J Obstet Gynaecol.* abril de 1990;97(4):285-98.
132. Lumsden MA, Wallace EM. Clinical presentation of uterine fibroids. *Baillières Clin Obstet Gynaecol.* junio de 1998;12(2):177-95.
133. 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.* 26 de marzo de 2012;12:6.

134. Lippman SA, Warner M, Samuels S, Olive D, Vercellini P, Eskenazi B. Uterine fibroids and gynecologic pain symptoms in a population-based study. *Fertil Steril*. diciembre de 2003;80(6):1488-94.
135. Salvemini D, Misko TP, Masferrer JL, Seibert K, Currie MG, Needleman P. Nitric oxide activates cyclooxygenase enzymes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1 de agosto de 1993;90(15):7240-4.
136. Oh N-J, Ryu K-Y, Jung C-N, Yi SY, Kim S-R. Expression of endothelial nitric oxide synthase in the uterus of patients with leiomyoma or adenomyosis. *J Obstet Gynaecol Res*. febrero de 2013;39(2):536-42.
137. Quinn M. Uterine innervation in fibroids: a qualitative study. *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol*. julio de 2007;27(5):489-92.
138. Sun Y, Zhu L, Huang X, Zhou C, Zhang X. Immunohistochemical localization of nerve fibers in the pseudocapsule of fibroids. *Eur J Histochem [Internet]*. 8 de mayo de 2014 [citado 15 de junio de 2015];58(2). Recuperado a partir de: <http://ejh.it/index.php/ejh/article/view/2249>
139. Zhang X, Lu B, Huang X, Xu H, Zhou C, Lin J. Endometrial nerve fibers in women with endometriosis, adenomyosis, and uterine fibroids. *Fertil Steril*. noviembre de 2009;92(5):1799-801.
140. Choi YJ, Chang J-A, Kim YA, Chang SH, Chun KC, Koh JW. Innervation in women with uterine myoma and adenomyosis. *Obstet Gynecol Sci*. marzo de 2015;58(2):150-6.
141. Gupta S, Manyonda IT. Acute complications of fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. octubre de 2009;23(5):609-17.
142. Gupta S, Jose J, Manyonda I. Clinical presentation of fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. agosto de 2008;22(4):615-26.
143. Bukulmez O, Doody KJ. Clinical features of myomas. *Obstet Gynecol Clin North Am*. marzo de 2006;33(1):69-84.
144. Grover SR, Quinn MA. Is there any value in bimanual pelvic examination as a screening test. *Med J Aust*. 17 de abril de 1995;162(8):408-10.
145. Stovall DW. Clinical symptomatology of uterine leiomyomas. *Clin Obstet Gynecol*. junio de 2001;44(2):364-71.
146. Langer R, Golan A, Neuman M, Schneider D, Bukovsky I, Caspi E. The effect of large uterine fibroids on urinary bladder function and symptoms. *Am J Obstet Gynecol*. octubre de 1990;163(4 Pt 1):1139-41.
147. Pron G, Bennett J, Common A, Wall J, Asch M, Sniderman K, et al. The Ontario Uterine Fibroid Embolization Trial. Part 2. Uterine fibroid reduction and symptom relief after uterine artery embolization for fibroids. *Fertil Steril*. enero de 2003;79(1):120-7.
148. Wu K-Y, Yen C-F, Huang K-G. Obstructive uropathy with acute pyelonephritis induced by a voluminous postmenopausal uterine leiomyoma. *Taiwan J Obstet Gynecol*. marzo de 2009;48(1):82-3.

149. Monga AK, Woodhouse CR, Stanton SL. Pregnancy and fibroids causing simultaneous urinary retention and ureteric obstruction. *Br J Urol.* abril de 1996;77(4):606-7.
150. Konieczny H. [Hydronephrosis of the right kidney caused by compression of the bladder and the pelvic portion of the ureter by uterine myoma]. *Ginekol Pol.* octubre de 1980;51(10):941-4.
151. Abate M, Wadhwa NK, Nord EP. Uterine leiomyoma causing urinary obstruction of the transplanted kidney. *Clin Nephrol.* abril de 2010;73(4):314-7.
152. Solè LI, Rosato G, Bolino MC, Bassotti G. An unusual cause of obstructed defecation. *Tech Coloproctology.* septiembre de 2009;13(3):247-9.
153. Olive DL, Pritts EA. Fibroids and reproduction. *Semin Reprod Med.* mayo de 2010;28(3):218-27.
154. Donnez J, Jadoul P. What are the implications of myomas on fertility? A need for a debate? *Hum Reprod Oxf Engl.* junio de 2002;17(6):1424-30.
155. Kurjak A, Kupesic-Urek S, Miric D. The assessment of benign uterine tumor vascularization by transvaginal color doppler. *Ultrasound Med Biol.* 1 de enero de 1992;18(6):645-9.
156. Forssman L. Distribution of Blood Flow in Myomatous Uteri as Measured by Locally Injected 133XENON. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1 de enero de 1976;55(2):101-4.
157. Forssman L. Blood Flow in Myomatous Uteri as Measured by Intra-Arterial 133Xenon. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1 de enero de 1976;55(1):21-4.
158. Rackow BW, Taylor HS. Submucosal uterine leiomyomas have a global effect on molecular determinants of endometrial receptivity. *Fertil Steril.* abril de 2010;93(6):2027-34.
159. Ciavattini A, Di Giuseppe J, Stortoni P, Montik N, Giannubilo SR, Litta P, et al. Uterine Fibroids: Pathogenesis and Interactions with Endometrium and Endomyometrial Junction. *Obstet Gynecol Int [Internet].* 2013 [citado 16 de mayo de 2015];2013. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3791844/>
160. Tocci A, Greco E, Ubaldi FM. Adenomyosis and «endometrial-subendometrial myometrium unit disruption disease» are two different entities. *Reprod Biomed Online.* agosto de 2008;17(2):281-91.
161. Nishino M, Togashi K, Nakai A, Hayakawa K, Kanao S, Iwasaku K, et al. Uterine contractions evaluated on cine MR imaging in patients with uterine leiomyomas. *Eur J Radiol.* enero de 2005;53(1):142-6.
162. Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril.* abril de 2009;91(4):1215-23.
163. Vilos GA, Allaire C, Laberge P-Y, Leyland N, Special Contributors, Vilos AG, et al. The management of uterine leiomyomas. *J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstétrique Gynécologie Can JOGC.* febrero de 2015;37(2):157-81.
164. 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 Oxf Engl.* febrero de 2010;25(2):418-29.

165. Bosteels J, Kasius J, Weyers S, Broekmans FJ, Mol BWJ, D'Hooghe TM. Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;1:CD009461.
166. Klatsky PC, Tran ND, Caughey AB, Fujimoto VY. Fibroids and reproductive outcomes: a systematic literature review from conception to delivery. *Am J Obstet Gynecol.* abril de 2008;198(4):357-66.
167. Rosati P, Exacoustòs C, Mancuso S. Longitudinal evaluation of uterine myoma growth during pregnancy. A sonographic study. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med.* octubre de 1992;11(10):511-5.
168. Lev-Toaff AS, Coleman BG, Arger PH, Mintz MC, Arenson RL, Toaff ME. Leiomyomas in pregnancy: sonographic study. *Radiology.* agosto de 1987;164(2):375-80.
169. Strobelt N, Ghidini A, Cavallone M, Pensabene I, Ceruti P, Vergani P. Natural history of uterine leiomyomas in pregnancy. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med.* mayo de 1994;13(5):399-401.
170. Laughlin SK, Hartmann KE, Baird DD. Postpartum factors and natural fibroid regression. *Am J Obstet Gynecol.* junio de 2011;204(6):496.e1-6.
171. Aharoni A, Reiter A, Golan D, Paltiely Y, Sharf M. Patterns of growth of uterine leiomyomas during pregnancy. A prospective longitudinal study. *Br J Obstet Gynaecol.* mayo de 1988;95(5):510-3.
172. Coronado GD, Marshall LM, Schwartz SM. Complications in pregnancy, labor, and delivery with uterine leiomyomas: a population-based study. *Obstet Gynecol.* mayo de 2000;95(5):764-9.
173. Rosati P, Exacoustòs C, Mancuso S. Longitudinal evaluation of uterine myoma growth during pregnancy. A sonographic study. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med.* octubre de 1992;11(10):511-5.
174. Qidwai GI, Caughey AB, Jacoby AF. Obstetric outcomes in women with sonographically identified uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol.* febrero de 2006;107(2 Pt 1):376-82.
175. Morgan Ortiz F, Piña Romero B, Elorriaga García E, Báez Barraza J, Quevedo Castro E, Peraza Garay F de J. [Uterine leiomyomas during pregnancy and its impact on obstetric outcome]. *Ginecol Obstet México.* agosto de 2011;79(8):467-73.
176. Hodge JC, Morton CC. Genetic heterogeneity among uterine leiomyomata: insights into malignant progression. *Hum Mol Genet.* 15 de abril de 2007;16 Spec No 1:R7-13.
177. Stewart EA, Morton CC. The genetics of uterine leiomyomata: what clinicians need to know. *Obstet Gynecol.* abril de 2006;107(4):917-21.
178. Robboy SJ, Bentley RC, Butnor K, Anderson MC. Pathology and pathophysiology of uterine smooth-muscle tumors. *Environ Health Perspect.* octubre de 2000;108 Suppl 5:779-84.
179. Hodge JC, Pearce KE, Clayton AC, Taran FA, Stewart EA. Uterine cellular leiomyomata with chromosome 1p deletions represent a distinct entity. *Am J Obstet Gynecol.* junio de 2014;210(6):572.e1-7.

180. Giuntoli RL, Gostout BS, DiMarco CS, Metzinger DS, Keeney GL. Diagnostic criteria for uterine smooth muscle tumors: leiomyoma variants associated with malignant behavior. *J Reprod Med.* noviembre de 2007;52(11):1001-10.
181. Brooks SE, Zhan M, Cote T, Baquet CR. Surveillance, epidemiology, and end results analysis of 2677 cases of uterine sarcoma 1989-1999. *Gynecol Oncol.* abril de 2004;93(1):204-8.
182. Parker WH, Fu YS, Berek JS. Uterine sarcoma in patients operated on for presumed leiomyoma and rapidly growing leiomyoma. *Obstet Gynecol.* marzo de 1994;83(3):414-8.
183. Leung F, Terzibachian J-J, Gay C, Chung Fat B, Aouar Z, Lassabe C, et al. [Hysterectomies performed for presumed leiomyomas: should the fear of leiomyosarcoma make us apprehend non laparotomic surgical routes?]. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* febrero de 2009;37(2):109-14.
184. Leibsohn S, d'Ablaing G, Mishell DR, Schlaerth JB. Leiomyosarcoma in a series of hysterectomies performed for presumed uterine leiomyomas. *Am J Obstet Gynecol.* abril de 1990;162(4):968-74; discussion 974-6.
185. Takamizawa S, Minakami H, Usui R, Noguchi S, Ohwada M, Suzuki M, et al. Risk of complications and uterine malignancies in women undergoing hysterectomy for presumed benign leiomyomas. *Gynecol Obstet Invest.* 1999;48(3):193-6.
186. Leung F, Terzibachian J-J. Re: «The impact of tumor morcellation during surgery on the prognosis of patients with apparently early uterine leiomyosarcoma». *Gynecol Oncol.* enero de 2012;124(1):172-3; author reply 173.
187. Durand-Réville M, Dufour P, Vinatier D, Martin de Lassalle E, Lucot JP, Monnier JC, et al. [Uterine leiomyosarcomas: a surprising pathology. Review of the literature. Six case reports]. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 1996;25(7):710-5.
188. Seidman MA, Oduyebo T, Muto MG, Crum CP, Nucci MR, Quade BJ. Peritoneal dissemination complicating morcellation of uterine mesenchymal neoplasms. *PLoS One.* 2012;7(11):e50058.
189. Theben JU, Schellong ARM, Altgassen C, Kelling K, Schneider S, Große-Drieling D. Unexpected malignancies after laparoscopic-assisted supracervical hysterectomies (LASH): an analysis of 1,584 LASH cases. *Arch Gynecol Obstet.* marzo de 2013;287(3):455-62.
190. Sinha R, Hegde A, Mahajan C, Dubey N, Sundaram M. Laparoscopic myomectomy: do size, number, and location of the myomas form limiting factors for laparoscopic myomectomy? *J Minim Invasive Gynecol.* junio de 2008;15(3):292-300.
191. Hagemann IS, Hagemann AR, LiVolsi VA, Montone KT, Chu CS. Risk of occult malignancy in morcellated hysterectomy: a case series. *Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol.* septiembre de 2011;30(5):476-83.
192. Park J-Y, Park S-K, Kim D-Y, Kim J-H, Kim Y-M, Kim Y-T, et al. The impact of tumor morcellation during surgery on the prognosis of patients with apparently early uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol.* agosto de 2011;122(2):255-9.

193. Kamikabeya TSF, Etchebehere RM, Nomelini RS, Murta EFC. Gynecological malignant neoplasias diagnosed after hysterectomy performed for leiomyoma in a university hospital. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2010;31(6):651-3.
194. Mahnert N, Morgan D, Campbell D, Johnston C, As-Sanie S. Unexpected gynecologic malignancy diagnosed after hysterectomy performed for benign indications. *Obstet Gynecol.* febrero de 2015;125(2):397-405.
195. Lieng M, Berner E, Busund B. Risk of morcellation of uterine leiomyosarcomas in laparoscopic supracervical hysterectomy and laparoscopic myomectomy, a retrospective trial including 4791 women. *J Minim Invasive Gynecol.* abril de 2015;22(3):410-4.
196. Wright JD, Tergas AI, Cui R, Burke WM, Hou JY, Ananth CV, et al. Use of Electric Power Morcellation and Prevalence of Underlying Cancer in Women Who Undergo Myomectomy. *JAMA Oncol.* 1 de abril de 2015;1(1):69-77.
197. Stewart EA. Differentiating uterine leiomyomas (fibroids) from uterine sarcomas. [Internet]. 2015 [citado 19 de julio de 2015]. Recuperado a partir de: <http://uptodate.papi.h12o.es/contents/differentiating-uterine-leiomyomas-fibroids-from-uterine-sarcomas/abstract/4?utdPopup=true>
198. Giuntoli RL, Metzinger DS, DiMarco CS, Cha SS, Sloan JA, Keeney GL, et al. Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus: prognostic indicators, surgical management, and adjuvant therapy. *Gynecol Oncol.* junio de 2003;89(3):460-9.
199. Wright JD, Tergas AI, Burke WM, Cui RR, Ananth CV, Chen L, et al. Uterine pathology in women undergoing minimally invasive hysterectomy using morcellation. *JAMA.* 24 de septiembre de 2014;312(12):1253-5.
200. Wickerham DL, Fisher B, Wolmark N, Bryant J, Costantino J, Bernstein L, et al. Association of tamoxifen and uterine sarcoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 de junio de 2002;20(11):2758-60.
201. Wysowski DK, Honig SF, Beitz J. Uterine sarcoma associated with tamoxifen use. *N Engl J Med.* 6 de junio de 2002;346(23):1832-3.
202. Moinfar F, Azodi M, Tavassoli FA. Uterine sarcomas. *Pathology (Phila).* febrero de 2007;39(1):55-71.
203. Meyer WR, Mayer AR, Diamond MP, Carcangiu ML, Schwartz PE, DeCherney AH. Unsuspected leiomyosarcoma: treatment with a gonadotropin-releasing hormone analogue. *Obstet Gynecol.* marzo de 1990;75(3 Pt 2):529-32.
204. Joyce A, Hessami S, Heller D. Leiomyosarcoma after uterine artery embolization. A case report. *J Reprod Med.* marzo de 2001;46(3):278-80.
205. Schwartz LB, Diamond MP, Schwartz PE. Leiomyosarcomas: clinical presentation. *Am J Obstet Gynecol.* enero de 1993;168(1 Pt 1):180-3.
206. Jones MW, Norris HJ. Clinicopathologic study of 28 uterine leiomyosarcomas with metastasis. *Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol.* julio de 1995;14(3):243-9.

207. Bansal N, Herzog TJ, Burke W, Cohen CJ, Wright JD. The utility of preoperative endometrial sampling for the detection of uterine sarcomas. *Gynecol Oncol*. julio de 2008;110(1):43-8.
208. Amant F, Coosemans A, Debiec-Rychter M, Timmerman D, Vergote I. Clinical management of uterine sarcomas. *Lancet Oncol*. diciembre de 2009;10(12):1188-98.
209. Schwartz LB, Zawin M, Carcangiu ML, Lange R, McCarthy S. Does pelvic magnetic resonance imaging differentiate among the histologic subtypes of uterine leiomyomata? *Fertil Steril*. septiembre de 1998;70(3):580-7.
210. Goto A, Takeuchi S, Sugimura K, Maruo T. Usefulness of Gd-DTPA contrast-enhanced dynamic MRI and serum determination of LDH and its isozymes in the differential diagnosis of leiomyosarcoma from degenerated leiomyoma of the uterus. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. agosto de 2002;12(4):354-61.
211. Rha SE, Byun JY, Jung SE, Lee SL, Cho SM, Hwang SS, et al. CT and MRI of uterine sarcomas and their mimickers. *AJR Am J Roentgenol*. noviembre de 2003;181(5):1369-74.
212. Kitajima K, Murakami K, Kaji Y, Sugimura K. Spectrum of FDG PET/CT findings of uterine tumors. *AJR Am J Roentgenol*. septiembre de 2010;195(3):737-43.
213. Safety Communications > UPDATED Laparoscopic Uterine Power Morcellation in Hysterectomy and Myomectomy: FDA Safety Communication [Internet]. [citado 19 de julio de 2015]. Recuperado a partir de: <http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/ucm424443.htm>
214. Laparoscopic Electric Morcellators - Risk of Spread of Unsuspected Uterine Sarcoma - Notice to Hospitals [Internet]. [citado 19 de julio de 2015]. Recuperado a partir de: <http://www.healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2014/39409a-eng.php>
215. ACOG Statement on Power Morcellation - ACOG [Internet]. [citado 19 de julio de 2015]. Recuperado a partir de: <http://www.acog.org/About-ACOG/News-Room/Statements/2014/ACOG-Statement-on-Power-Morcellation>
216. AAGL » MEMBER UPDATE #5: AAGL Response to FDA Guidance on Use of Power Morcellation during Tissue Extraction for Uterine Fibroids [Internet]. [citado 19 de julio de 2015]. Recuperado a partir de: <http://www.aagl.org/aaglnews/member-update-5-aagl-response-to-fda-guidance-on-use-of-power-morcellation-during-tissue-extraction-for-uterine-fibroids/>
217. plantilla nota informativa-AEMPS-color - NI-PS_8-2014_laparoscopia.pdf [Internet]. [citado 19 de julio de 2015]. Recuperado a partir de: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/productosSanitarios/seguridad/2014/docs/NI-PS_8-2014_laparoscopia.pdf
218. MORCELACION_UTERINA.pdf [Internet]. [citado 19 de julio de 2015]. Recuperado a partir de: http://www.sego.es/Content/pdf/MORCELACION_UTERINA.pdf
219. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin. Alternatives to hysterectomy in the management of leiomyomas. *Obstet Gynecol*. agosto de 2008;112(2 Pt 1):387-400.

220. Bell SW, Kempson RL, Hendrickson MR. Problematic uterine smooth muscle neoplasms. A clinicopathologic study of 213 cases. *Am J Surg Pathol.* junio de 1994;18(6):535-58.
221. Stewart EA, Quade BJ. Variants of uterine leiomyomas (fibroids) [Internet]. 2014 [citado 23 de julio de 2015]. Recuperado a partir de: <http://uptodate.papi.h12o.es/contents/variants-of-uterine-leiomyomas-fibroids?ACTION=CHECKED&DATA=bHDhK%2Fi60IEe1hO16zedtGLKSPI%2Bfog5Yt2Xy6g4X6gtC8pfl2EnNBidtXWsf128tTGQspHQguYH%0A9D1puhP6CRqIU1AJNx2A7HkJHJiiZqnKz8wUitWys16%2B4OB2eXugLqhpOKGF6%2BBC%2FCzryFIJszrs%0A%2BpJTJ4VVPn%2F2rQn9dWc%3D%0A>
222. Ip PPC, Tse KY, Tam KF. Uterine smooth muscle tumors other than the ordinary leiomyomas and leiomyosarcomas: a review of selected variants with emphasis on recent advances and unusual morphology that may cause concern for malignancy. *Adv Anat Pathol.* marzo de 2010;17(2):91-112.
223. Kim JH, Choi YJ, Kim DC, Lee SJ. Leiomyosarcoma arising in a patient with prior mitotically active leiomyoma. *J Obstet Gynaecol Res.* febrero de 2010;36(1):187-90.
224. Haberstroh WD, Reamer JF, Slate WG. Epithelioid leiomyoma of the Uterus. *Obstet Gynecol.* junio de 1981;57(6 Suppl):86S - 8S.
225. Bucella D, Engohan-Aloghe C, Noël JC. Multiple epithelioid plexiform tumourlet leiomyoma of the uterus with focal vascular invasion. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2010;31(4):443-5.
226. Saeki H, Suzuki C, Yamasaki S, Hashizume A, Izumi H, Suzuki F, et al. Cotyledonoid dissecting leiomyoma of the uterus: report of two cases. *Arch Gynecol Obstet.* febrero de 2015;291(2):357-61.
227. Saeed A-S, Hanaa B, Faisal AS, Najla A-M. Cotyledonoid dissecting leiomyoma of the uterus: a case report of a benign uterine tumor with sarcomalike gross appearance and review of literature. *Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol.* julio de 2006;25(3):262-7.
228. Dall'Asta A, Gizzo S, Musarò A, Quaranta M, Noventa M, Migliavacca C, et al. Uterine smooth muscle tumors of uncertain malignant potential (STUMP): pathology, follow-up and recurrence. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014;7(11):8136-42.
229. Orphanet: Leiomiomatosis peritoneal diseminada [Internet]. [citado 26 de julio de 2015]. Recuperado a partir de: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=10996&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=LEIOMIOMATOSIS-PERITONEAL-DISEMINADA-&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Enfermedade\(s\)/grupo%20de%20enfermedades=Leiomiomatosis-peritoneal-diseminada&title=Leiomiomatosis-peritoneal-diseminada&search=Disease_Search_Simple](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=10996&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=LEIOMIOMATOSIS-PERITONEAL-DISEMINADA-&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Enfermedade(s)/grupo%20de%20enfermedades=Leiomiomatosis-peritoneal-diseminada&title=Leiomiomatosis-peritoneal-diseminada&search=Disease_Search_Simple)
230. Huang P-S, Chang W-C, Huang S-C. Iatrogenic parasitic myoma: a case report and review of the literature. *Taiwan J Obstet Gynecol.* septiembre de 2014;53(3):392-6.
231. Harari S, Torre O, Moss J. Lymphangioliomyomatosis: what do we know and what are we looking for? *Eur Respir Rev.* 3 de enero de 2011;20(119):034-44.
232. Orphanet: Linfangioleiomiomatosis [Internet]. [citado 26 de julio de 2015]. Recuperado a partir de: <http://www.orpha.net/consor/cgi->

bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=3386&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Linfangiomiomatosis&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Enfermedade(s)/grupo%20de%20enfermedades=Linfangiomiomatosis&title=Linfangiomiomatosis&search=Disease_Search_Simple

233. Orphanet: Leiomiomatosis hereditaria y cáncer de células renales [Internet]. [citado 26 de julio de 2015]. Recuperado a partir de: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=ES&Expert=523

234. Pithukpakorn M, Toro JR. Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Cancer. En: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJ, et al., editores. GeneReviews(®) [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [citado 26 de julio de 2015]. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1252/>

235. Orphanet: Síndrome de Cowden [Internet]. [citado 26 de julio de 2015]. Recuperado a partir de: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=243&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Cowden&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Enfermedade\(s\)/grupo%20de%20enfermedades=Síndrome-de-Cowden&title=Síndrome-de-Cowden&search=Disease_Search_Simple](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=243&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Cowden&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Enfermedade(s)/grupo%20de%20enfermedades=Síndrome-de-Cowden&title=Síndrome-de-Cowden&search=Disease_Search_Simple)

236. Orphanet Journal of Rare Diseases | Full text | Hamartomatous polyposis syndromes: A review [Internet]. [citado 26 de julio de 2015]. Recuperado a partir de: <http://www.ojrd.com/content/9/1/101>

237. Spies JB, Coyne K, Guaou Guaou N, Boyle D, Skyrnarz-Murphy K, Gonzalves SM. The UFS-QOL, a new disease-specific symptom and health-related quality of life questionnaire for leiomyomata. *Obstet Gynecol.* febrero de 2002;99(2):290-300.

238. Harb TS, Adam RA. Predicting uterine weight before hysterectomy: ultrasound measurements versus clinical assessment. *Am J Obstet Gynecol.* diciembre de 2005;193(6):2122-5.

239. Dipi RM, Amin MS, Islam MN, Khan NA, Chaiti MM, Hossain MM. Comparison of transabdominal and transvaginal sonography in the evaluation of uterine mass with histopathological correlation. *Mymensingh Med J MMJ.* enero de 2013;22(1):69-74.

240. Hurley V. Imaging techniques for fibroid detection. *Baillières Clin Obstet Gynaecol.* junio de 1998;12(2):213-24.

241. Freimanis MG, Jones AF. Transvaginal ultrasonography. *Radiol Clin North Am.* septiembre de 1992;30(5):955-76.

242. Dueholm M, Lundorf E, Hansen ES, Ledertoug S, Olesen F. Accuracy of magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasonography in the diagnosis, mapping, and measurement of uterine myomas. *Am J Obstet Gynecol.* marzo de 2002;186(3):409-15.

243. Dueholm M, Lundorf E, Hansen ES, Ledertoug S, Olesen F. Evaluation of the uterine cavity with magnetic resonance imaging, transvaginal sonography, hysterosonographic examination, and diagnostic hysteroscopy. *Fertil Steril.* agosto de 2001;76(2):350-7.

244. Van den Bosch T, Dueholm M, Leone FPG, Valentin L, Rasmussen CK, Votino A, et al. Terms and definitions for describing myometrial pathology using ultrasonography. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 4 de febrero de 2015;

245. Roura LC, Rodriguez DS. *Obstetricia y medicina materno-fetal*. Ed. Médica Panamericana; 2007. 1422 p.
246. Alcázar JL. Fundamentos de la ecografía tridimensional. *Rev Med Univ Navarra*. 2005;49(4):9-12.
247. Alcázar JL. Three-dimensional power Doppler derived vascular indices: what are we measuring and how are we doing it? *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. septiembre de 2008;32(4):485-7.
248. Yaman C, Jesacher K, Pölz W. Accuracy of three-dimensional transvaginal ultrasound in uterus volume measurements; comparison with two-dimensional ultrasound. *Ultrasound Med Biol*. diciembre de 2003;29(12):1681-4.
249. Shokeir T, Abdelshaheed M. Sonohysterography as a first-line evaluation for uterine abnormalities in women with recurrent failed in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril*. abril de 2009;91(4 Suppl):1321-2.
250. Bingol B, Gunenc Z, Gedikbasi A, Guner H, Tasdemir S, Tiras B. Comparison of diagnostic accuracy of saline infusion sonohysterography, transvaginal sonography and hysteroscopy. *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol*. 2011;31(1):54-8.
251. Lasmar RB, Xinmei Z, Indman PD, Celeste RK, Di Spiezio Sardo A. Feasibility of a new system of classification of submucous myomas: a multicenter study. *Fertil Steril*. mayo de 2011;95(6):2073-7.
252. McLucas B. Diagnosis, imaging and anatomical classification of uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. agosto de 2008;22(4):627-42.
253. Quinn SD, Vedelago J, Kashef E, Gedroyc W, Regan L. Measurement of uterine fibroid volume: a comparative accuracy and validation of methods study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. noviembre de 2013;171(1):161-5.
254. Lefebvre G, Vilos G, Allaire C, Jeffrey J, Arneja J, Birch C, et al. The management of uterine leiomyomas. *J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstétrique Gynécologie Can JOGC*. mayo de 2003;25(5):396-418; quiz 419-22.
255. Stewart EA. Uterine fibroids. *The Lancet*. 2001;357(9252):293-8.
256. Parker WH. Etiology, symptomatology, and diagnosis of uterine myomas. *Fertil Steril*. abril de 2007;87(4):725-36.
257. Ylikorkala O, Pekonen F. Naproxen reduces idiopathic but not fibromyoma-induced menorrhagia. *Obstet Gynecol*. julio de 1986;68(1):10-2.
258. Mäkäräinen L, Ylikorkala O. Primary and myoma-associated menorrhagia: role of prostaglandins and effects of ibuprofen. *Br J Obstet Gynaecol*. septiembre de 1986;93(9):974-8.
259. Naoulou B, Tsai MC. Efficacy of tranexamic acid in the treatment of idiopathic and non-functional heavy menstrual bleeding: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. mayo de 2012;91(5):529-37.
260. Lukes AS, Kouides PA, Moore KA. Tranexamic acid: a novel oral formulation for the treatment of heavy menstrual bleeding. *Womens Health Lond Engl*. marzo de 2011;7(2):151-8.

261. Marjoribanks J, Lethaby A, Farquhar C. Surgery versus medical therapy for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(2):CD003855.
262. Carr BR, Marshburn PB, Weatherall PT, Bradshaw KD, Breslau NA, Byrd W, et al. An evaluation of the effect of gonadotropin-releasing hormone analogs and medroxyprogesterone acetate on uterine leiomyomata volume by magnetic resonance imaging: a prospective, randomized, double blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab.* mayo de 1993;76(5):1217-23.
263. Friedman AJ, Daly M, Juneau-Norcross M, Gleason R, Rein MS, LeBoff M. Long-term medical therapy for leiomyomata uteri: a prospective, randomized study of leuprolide acetate depot plus either oestrogen-progestin or progestin «add-back» for 2 years. *Hum Reprod Oxf Engl.* septiembre de 1994;9(9):1618-25.
264. Friedman AJ, Daly M, Juneau-Norcross M, Rein MS, Fine C, Gleason R, et al. A prospective, randomized trial of gonadotropin-releasing hormone agonist plus estrogen-progestin or progestin «add-back» regimens for women with leiomyomata uteri. *J Clin Endocrinol Metab.* junio de 1993;76(6):1439-45.
265. Friedman AJ, Thomas PP. Does low-dose combination oral contraceptive use affect uterine size or menstrual flow in premenopausal women with leiomyomas? *Obstet Gynecol.* abril de 1995;85(4):631-5.
266. Wallach EE, Vlahos NF. Uterine myomas: an overview of development, clinical features, and management. *Obstet Gynecol.* agosto de 2004;104(2):393-406.
267. Venkatachalam S, Bagratee JS, Moodley J. Medical management of uterine fibroids with medroxyprogesterone acetate (Depo Provera): a pilot study. *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol.* octubre de 2004;24(7):798-800.
268. Ichigo S, Takagi H, Matsunami K, Suzuki N, Imai A. Beneficial effects of dienogest on uterine myoma volume: a retrospective controlled study comparing with gonadotropin-releasing hormone agonist. *Arch Gynecol Obstet.* septiembre de 2011;284(3):667-70.
269. Minaguchi H, Wong JM, Snabes MC. Clinical use of nafarelin in the treatment of leiomyomas. A review of the literature. *J Reprod Med.* junio de 2000;45(6):481-9.
270. De Leo V, Morgante G, La Marca A, Musacchio MC, Sorace M, Cavicchioli C, et al. A benefit-risk assessment of medical treatment for uterine leiomyomas. *Drug Saf.* 2002;25(11):759-79.
271. Golan A. GnRH analogues in the treatment of uterine fibroids. *Hum Reprod Oxf Engl.* noviembre de 1996;11 Suppl 3:33-41.
272. Caird LE, West CP, Lumsden MA, Hannan WJ, Gow SM. Medroxyprogesterone acetate with Zoladex for long-term treatment of fibroids: effects on bone density and patient acceptability. *Hum Reprod Oxf Engl.* marzo de 1997;12(3):436-40.
273. Palomba S, Affinito P, Tommaselli GA, Nappi C. A clinical trial of the effects of tibolone administered with gonadotropin-releasing hormone analogues for the treatment of uterine leiomyomata. *Fertil Steril.* julio de 1998;70(1):111-8.

274. Palomba S, Orio F, Falbo A, Oppedisano R, Tolino A, Zullo F. Tibolone reverses the cognitive effects caused by leuprolide acetate administration, improving mood and quality of life in patients with symptomatic uterine leiomyomas. *Fertil Steril*. julio de 2008;90(1):165-73.
275. Göçmen A, Kara IH, Karaca M. The effects of add-back therapy with tibolone on myoma uteri. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2002;29(3):222-4.
276. Lethaby A, Vollenhoven B, Sowter M. Efficacy of pre-operative gonadotrophin hormone releasing analogues for women with uterine fibroids undergoing hysterectomy or myomectomy: a systematic review. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. octubre de 2002;109(10):1097-108.
277. Gonzalez-Barcena D, Alvarez RB, Ochoa EP, Cornejo IC, Comaru-Schally AM, Schally AV, et al. Treatment of uterine leiomyomas with luteinizing hormone-releasing hormone antagonist Cetrorelix. *Hum Reprod Oxf Engl*. septiembre de 1997;12(9):2028-35.
278. Flierman PA, Oberyé JJJ, van der Hulst VPM, de Blok S. Rapid reduction of leiomyoma volume during treatment with the GnRH antagonist ganirelix. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. mayo de 2005;112(5):638-42.
279. Parsanezhad ME, Azmoon M, Alborzi S, Rajaeefard 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*. enero de 2010;93(1):192-8.
280. Eisinger SH, Meldrum S, Fiscella K, le Roux HD, Guzick DS. Low-dose mifepristone for uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol*. febrero de 2003;101(2):243-50.
281. Steinauer J, Pritts EA, Jackson R, Jacoby AF. Systematic review of mifepristone for the treatment of uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol*. junio de 2004;103(6):1331-6.
282. Carbonell Esteve JL, Riverón AM, Cano M, Ortiz AI, Valle A, Texidó CS, et al. Mifepristone 2.5 mg versus 5 mg daily in the treatment of leiomyoma before surgery. *Int J Womens Health*. 2012;4:75-84.
283. Carbonell Esteve JL, Acosta R, Heredia B, Pérez Y, Castañeda MCY, Hernández AV. Mifepristone for the treatment of uterine leiomyomas: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. noviembre de 2008;112(5):1029-36.
284. Chwalisz K, DeManno D, Garg R, Larsen L, Mattia-Goldberg C, Stickler T. Therapeutic potential for the selective progesterone receptor modulator asoprisnil in the treatment of leiomyomata. *Semin Reprod Med*. mayo de 2004;22(2):113-9.
285. Bouchard P, Chabbert-Buffet N, Fauser BCJM. Selective progesterone receptor modulators in reproductive medicine: pharmacology, clinical efficacy and safety. *Fertil Steril*. noviembre de 2011;96(5):1175-89.
286. Chabbert-Buffet N, Pintiaux-Kairis A, Bouchard P, VA2914 Study Group. Effects of the progesterone receptor modulator VA2914 in a continuous low dose on the hypothalamic-pituitary-ovarian axis and endometrium in normal women: a prospective, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. septiembre de 2007;92(9):3582-9.

287. Vázquez F, Baró F, Palacios S, José Parrilla J, Carmona F, Barri PN, et al. Acetato de ulipristal 5 mg en el manejo de los miomas uterinos. *Prog Obstet Ginecol.* enero de 2012;56:2-19.
288. Luyckx M, Squifflet J-L, Jadoul P, Votino R, Dolmans M-M, Donnez J. First series of 18 pregnancies after ulipristal acetate treatment for uterine fibroids. *Fertil Steril.* noviembre de 2014;102(5):1404-9.
289. Monleón J, Martínez-Varea A, Galliano D, Pellicer A. Successful pregnancy after treatment with ulipristal acetate for uterine fibroids. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2014;2014:314587.
290. Donnez J, Tomaszewski J, Vázquez F, Bouchard P, Lemieszczuk B, Baró F, et al. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *N Engl J Med.* 2012;366(5):421-32.
291. Donnez J, Vázquez F, Tomaszewski J, Nouri K, Bouchard P, Fauser BCJM, et al. Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate☆. *Fertil Steril.* junio de 2014;101(6):1565-73.e18.
292. Donnez J, Hudecek R, Donnez O, Matule D, Arhendt H-J, Zatik J, et al. Efficacy and safety of repeated use of ulipristal acetate in uterine fibroids. *Fertil Steril.* febrero de 2015;103(2):519-27.e3.
293. Levens ED, Potlog-Nahari C, Armstrong AY, Wesley R, Premkumar A, Blithe DL, et al. CDB-2914 for uterine leiomyomata treatment: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* mayo de 2008;111(5):1129-36.
294. Nieman LK, Blocker W, Nansel T, Mahoney S, Reynolds J, Blithe D, et al. Efficacy and tolerability of CDB-2914 treatment for symptomatic uterine fibroids: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IIb study. *Fertil Steril.* febrero de 2011;95(2):767-72.e1-2.
295. Donnez J, Hudecek R, Donnez O, Matule D, Arhendt H-J, Zatik J, et al. Efficacy and safety of repeated use of ulipristal acetate in uterine fibroids. *Fertil Steril.* febrero de 2015;103(2):519-27.e3.
296. La Marca A, Musacchio MC, Morgante G, Petraglia F, De Leo V. Hemodynamic effect of danazol therapy in women with uterine leiomyomata. *Fertil Steril.* mayo de 2003;79(5):1240-2.
297. De Leo V, la Marca A, Morgante G. Short-term treatment of uterine fibromyomas with danazol. *Gynecol Obstet Invest.* 1999;47(4):258-62.
298. Coutinho EM, Gonçalves MT. Long-term treatment of leiomyomas with gestrinone. *Fertil Steril.* junio de 1989;51(6):939-46.
299. Coutinho EM, Boulanger GA, Gonçalves MT. Regression of uterine leiomyomas after treatment with gestrinone, an antiestrogen, antiprogesterone. *Am J Obstet Gynecol.* octubre de 1986;155(4):761-7.
300. La Marca A, Giulini S, Vito G, Orvieto R, Volpe A, Jasonni VM. Gestrinone in the treatment of uterine leiomyomata: effects on uterine blood supply. *Fertil Steril.* diciembre de 2004;82(6):1694-6.

301. Zapata LB, Whiteman MK, Tepper NK, Jamieson DJ, Marchbanks PA, Curtis KM. Intrauterine device use among women with uterine fibroids: a systematic review. *Contraception*. julio de 2010;82(1):41-55.
302. Grigorieva V, Chen-Mok M, Tarasova M, Mikhailov A. Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine system to treat bleeding related to uterine leiomyomas. *Fertil Steril*. mayo de 2003;79(5):1194-8.
303. Altman D, Granath F, Cnattingius S, Falconer C. Hysterectomy and risk of stress-urinary-incontinence surgery: nationwide cohort study. *Lancet Lond Engl*. 27 de octubre de 2007;370(9597):1494-9.
304. Ewies AAA. Conserving the cervix at hysterectomy has no clinical benefit. For: subtotal hysterectomy has no clinical benefit over total hysterectomy. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. mayo de 2015;122(6):858.
305. Pouwels NSA, Brito LGO, Einarsson JI, Goggins ER, Wang KC, Cohen SL. Cervix removal at the time of hysterectomy: factors affecting patients' choice and effect on subsequent sexual function. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 15 de octubre de 2015;195:67-71.
306. Garry R, Fountain J, Mason S, Hawe J, Napp V, Abbott J, et al. The eVALuate study: two parallel randomised trials, one comparing laparoscopic with abdominal hysterectomy, the other comparing laparoscopic with vaginal hysterectomy. *BMJ*. 17 de enero de 2004;328(7432):129.
307. Jin C, Hu Y, Chen X, Zheng F, Lin F, Zhou K, et al. Laparoscopic versus open myomectomy--a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. julio de 2009;145(1):14-21.
308. Bhave Chittawar P, Franik S, Pouwer AW, Farquhar C. Minimally invasive surgical techniques versus open myomectomy for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;10:CD004638.
309. Sizzi O, Rossetti A, Malzoni M, Minelli L, La Grotta F, Soranna L, et al. Italian multicenter study on complications of laparoscopic myomectomy. *J Minim Invasive Gynecol*. agosto de 2007;14(4):453-62.
310. Abdominal myomectomy [Internet]. [citado 25 de octubre de 2015]. Recuperado a partir de: http://www.uptodate.com/contents/abdominal-myomectomy?source=search_result&search=myomectomy&selectedTitle=1%7E56
311. Kongnyuy EJ, Wiysonge CS. Interventions to reduce haemorrhage during myomectomy for fibroids. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;8:CD005355.
312. Dubuisson J, Golfier F, Raudrant D. [Hysteroscopic myomectomy using bipolar energy: a gold standard?]. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. junio de 2011;40(4):291-6.
313. Ascher-Walsh CJ, Capes TL. Robot-assisted laparoscopic myomectomy is an improvement over laparotomy in women with a limited number of myomas. *J Minim Invasive Gynecol*. junio de 2010;17(3):306-10.
314. Barakat EE, Bedaiwy MA, Zimberg S, Nutter B, Nosseir M, Falcone T. Robotic-assisted, laparoscopic, and abdominal myomectomy: a comparison of surgical outcomes. *Obstet Gynecol*. febrero de 2011;117(2 Pt 1):256-65.

315. Yoon A, Kim T-J, Lee Y-Y, Choi CH, Lee J-W, Bae D-S, et al. Laparoendoscopic single-site (LESS) myomectomy: characteristics of the appropriate myoma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* abril de 2014;175:58-61.
316. Goldfarb HA. Myolysis revisited. *JSL J Soc Laparoendosc Surg Soc Laparoendosc Surg.* diciembre de 2008;12(4):426-30.
317. Levy BS. Modern management of uterine fibroids. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008;87(8):812-23.
318. Helal A, Mashaly AE-M, Amer T. Uterine artery occlusion for treatment of symptomatic uterine myomas. *JSL J Soc Laparoendosc Surg Soc Laparoendosc Surg.* septiembre de 2010;14(3):386-90.
319. Hald K, Kløw N-E, Qvigstad E, Istre O. Treatment of uterine myomas with transvaginal uterine artery occlusion: possibilities and limitations. *J Minim Invasive Gynecol.* octubre de 2008;15(5):631-5.
320. Vilos GA, Vilos EC, Abu-Rafea B, Hollett-Caines J, Romano W. Transvaginal Doppler-guided uterine artery occlusion for the treatment of symptomatic fibroids: summary results from two pilot studies. *J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstétrique Gynécologie Can JOGC.* febrero de 2010;32(2):149-54.
321. Cooper JM, Anderson TL, Fortin CA, Jack SA, Plentl MB. Microwave endometrial ablation vs. rollerball electroablation for menorrhagia: a multicenter randomized trial. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* agosto de 2004;11(3):394-403.
322. Soysal ME, Soysal SK, Vicdan K. Thermal balloon ablation in myoma-induced menorrhagia under local anesthesia. *Gynecol Obstet Invest.* 2001;51(2):128-33.
323. Hachmann-Nielsen E, Rudnicki M. Clinical outcome after hydrothermal ablation treatment of menorrhagia in patients with and without submucous myomas. *J Minim Invasive Gynecol.* abril de 2012;19(2):212-6.
324. Glasser MH, Heinlein PK, Hung Y-Y. Office endometrial ablation with local anesthesia using the HydroThermAblator system: Comparison of outcomes in patients with submucous myomas with those with normal cavities in 246 cases performed over 5(1/2) years. *J Minim Invasive Gynecol.* diciembre de 2009;16(6):700-7.
325. Derman SG, Rehnstrom J, Neuwirth RS. The long-term effectiveness of hysteroscopic treatment of menorrhagia and leiomyomas. *Obstet Gynecol.* abril de 1991;77(4):591-4.
326. Loffer FD. Improving results of hysteroscopic submucosal myomectomy for menorrhagia by concomitant endometrial ablation. *J Minim Invasive Gynecol.* junio de 2005;12(3):254-60.
327. Ravina JH, Herbreteau D, Ciraru-Vigneron N, Bouret JM, Houdart E, Aymard A, et al. Arterial embolisation to treat uterine myomata. *Lancet Lond Engl.* 9 de septiembre de 1995;346(8976):671-2.
328. Hurst BS, Stackhouse DJ, Matthews ML, Marshburn PB. Uterine artery embolization for symptomatic uterine myomas. *Fertil Steril.* noviembre de 2000;74(5):855-69.

329. Worthington-Kirsch RL, Andrews RT, Siskin GP, Shlansky-Goldberg R, Lipman JC, Goodwin SC, et al. Uterine fibroid embolization: technical aspects. *Tech Vasc Interv Radiol*. marzo de 2002;5(1):17-34.
330. Yu SCH, Lok I, Ho SSY, Tong MMB, Hui JWY. Comparison of clinical outcomes of tris-acryl microspheres versus polyvinyl alcohol microspheres for uterine artery embolization for leiomyomas: results of a randomized trial. *J Vasc Interv Radiol JVIR*. septiembre de 2011;22(9):1229-35.
331. Spies JB, Allison S, Flick P, McCullough M, Sterbis K, Cramp M, et al. Polyvinyl alcohol particles and tris-acryl gelatin microspheres for uterine artery embolization for leiomyomas: results of a randomized comparative study. *J Vasc Interv Radiol JVIR*. agosto de 2004;15(8):793-800.
332. Siskin GP, Beck A, Schuster M, Mandato K, Englander M, Herr A. Leiomyoma infarction after uterine artery embolization: a prospective randomized study comparing tris-acryl gelatin microspheres versus polyvinyl alcohol microspheres. *J Vasc Interv Radiol JVIR*. enero de 2008;19(1):58-65.
333. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. SOGC clinical practice guidelines. Uterine fibroid embolization (UFE). Number 150, October 2004. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. junio de 2005;89(3):305-18.
334. Smeets AJ, Nijenhuis RJ, Boekkooi PF, Vervest HAM, van Rooij WJ, de Vries J, et al. Safety and effectiveness of uterine artery embolization in patients with pedunculated fibroids. *J Vasc Interv Radiol JVIR*. septiembre de 2009;20(9):1172-5.
335. Smeets AJ, Nijenhuis RJ, van Rooij WJ, Weimar EAM, Boekkooi PF, Lampmann LEH, et al. Uterine artery embolization in patients with a large fibroid burden: long-term clinical and MR follow-up. *Cardiovasc Intervent Radiol*. octubre de 2010;33(5):943-8.
336. 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*. enero de 2010;93(1):199-209.
337. E. A. Stewart, Barbieri R. L. Overview of treatment of uterine leiomyomas (fibroids) [Internet]. 2015 [citado 29 de junio de 2015]. Recuperado a partir de: http://uptodate.papi.h12o.es/contents/overview-of-treatment-of-uterine-leiomyomas-fibroids?source=search_result&search=ulipristal+acetate&selectedTitle=5~16
338. van der Kooij SM, Bipat S, Hehenkamp WJK, Ankum WM, Reekers JA. Uterine artery embolization versus surgery in the treatment of symptomatic fibroids: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. octubre de 2011;205(4):317.e1-18.
339. Gupta JK, Sinha A, Lumsden MA, Hickey M. Uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;12:CD005073.
340. Hesley GK, Gorny KR, Woodrum DA. MR-guided focused ultrasound for the treatment of uterine fibroids. *Cardiovasc Intervent Radiol*. febrero de 2013;36(1):5-13.
341. Smart OC, Hindley JT, Regan L, Gedroyc WG. Gonadotrophin-releasing hormone and magnetic-resonance-guided ultrasound surgery for uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol*. julio de 2006;108(1):49-54.

342. Stewart EA, Gostout B, Rabinovici J, Kim HS, Regan L, Tempany CMC. Sustained relief of leiomyoma symptoms by using focused ultrasound surgery. *Obstet Gynecol.* agosto de 2007;110(2 Pt 1):279-87.
343. Gorny KR, Woodrum DA, Brown DL, Henrichsen TL, Weaver AL, Amrami KK, et al. Magnetic resonance-guided focused ultrasound of uterine leiomyomas: review of a 12-month outcome of 130 clinical patients. *J Vasc Interv Radiol JVIR.* junio de 2011;22(6):857-64.
344. proSEGO [Internet]. [citado 18 de octubre de 2015]. Recuperado a partir de: http://www.prosego.com/?password-protected=login&redirect_to=http%3A%2F%2Fwww.prosego.com%2Findex.php
345. Donnez J, Hudecek R, Donnez O, Matule D, Arhendt H-J, Zatik J, et al. Efficacy and safety of repeated use of ulipristal acetate in uterine fibroids. *Fertil Steril.* febrero de 2015;103(2):519-27.e3.
346. Capurro N D, Gabrielli N L, S L, María L. Importancia de la intención de tratar y el seguimiento en la validez interna de un estudio clínico randomizado. *Rev Médica Chile.* diciembre de 2004;132(12):1557-60.
347. David M, Adams L, Stupin JH. Natural Size Development of Myomata - Ultrasound Observational Study of 55 Premenopausal Patients. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* enero de 2014;74(1):75-80.
348. guia_AF.pdf [Internet]. [citado 23 de octubre de 2015]. Recuperado a partir de: http://www.fehha.org/pub/publicaciones/docs/guia_AF.pdf
349. Giles ED, Wellberg EA, Astling DP, Anderson SM, Thor AD, Jindal S, et al. Obesity and overfeeding affecting both tumor and systemic metabolism activates the progesterone receptor to contribute to postmenopausal breast cancer. *Cancer Res.* 15 de diciembre de 2012;72(24):6490-501.
350. Czuczwar P, Wozniak S, Szkodziak P, Milart P, Wozniakowska E, Wrona W, et al. Influence of ulipristal acetate therapy compared with uterine artery embolization on fibroid volume and vascularity indices assessed by three-dimensional ultrasound: prospective observational study. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* junio de 2015;45(6):744-50.
351. Musallam KM, Tamim HM, Richards T, Spahn DR, Rosendaal FR, Habbal A, et al. Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. *Lancet Lond Engl.* 15 de octubre de 2011;378(9800):1396-407.
352. Spolverato G, Kim Y, Ejaz A, Frank SM, Pawlik TM. Effect of Relative Decrease in Blood Hemoglobin Concentrations on Postoperative Morbidity in Patients Who Undergo Major Gastrointestinal Surgery. *JAMA Surg.* 29 de julio de 2015;
353. 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.
354. Britten JL, Malik M, Levy G, Mendoza M, Catherino WH. Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist leuprolide acetate and GnRH antagonist cetrorelix acetate directly

inhibit leiomyoma extracellular matrix production. *Fertil Steril*. noviembre de 2012;98(5):1299-307.

355. Kanelopoulos N, Dendrinou S, Oikonomou A, Panagopoulos P, Markussis V. Doppler-ultrasound as a predictor of uterine fibroid response to GnRH therapy. *Int J Gynecol Obstet*. julio de 2003;82(1):41-7.

356. De Falco M, Staibano S, Mascolo M, Mignogna C, Improda L, 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*. mayo de 2009;144(1):44-7.