

Artículo de revisión

Miomatosis uterina, un desafío terapéutico en ginecología y fertilidad. Artículo de revisión de la literatura

Uterine myomatosis, a therapeutic challenge in gynecology and fertility. Literature review article

Dra. María Fernanda Calderón León*, ***

Dr. Javier Aquiles Hidalgo Acosta**

Md. María Fernanda Baquerizo Godoy ***

Md. Yomara Catherine Benítez Ormaza***

Md. Romina Ivanna Mendoza Granda***

Md. Mayra Nathaly Valencia Escobar ****

*Universidad de Guayaquil, Ecuador, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4121-6006>

**Universidad de Especialidades Espíritu Santo, Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0090-3069>

***Universidad Católica de Santiago de Guayaquil

****Universidad de Guayaquil

dracalderonleon@hotmail.es

Recibido: 4 de noviembre del 2021

Revisado: 21 de diciembre del 2021

Aceptado: 8 de marzo del 2022

Resumen.

Introducción: En el ámbito de la infertilidad, es importante conocer las múltiples alternativas que existen para el manejo de los miomas uterinos, que son neo formaciones que, de acuerdo a su localización, muchas veces interfieren para que no se produzca el inicio y desarrollo normal de un embarazo. El objetivo de este trabajo es dar a conocer la mejor opción terapéutica, cuando aplicarla y como aplicarla, para mejorar la fertilidad en una mujer, cuya alteración es por la presencia de miomas uterinos. Materiales y Métodos: Revisión de artículos médicos científicos consultando las bases de datos MedLine, The Cochranre Library Plus, PUBMED, ELSEVIER, artículos en su mayoría del año 2015 en adelante, en los idiomas español e inglés. Se revisaron artículos completos actuales, precisos y concisos sobre el tema de revisión bibliográfica. Resultados: Se seleccionaron 30 artículos. Artículos de revisión, meta-análisis, estudios observacionales, descriptivos, retrospectivos, opiniones de autores y guías del American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Conclusiones: El manejo y el tratamiento de los miomas en una mujer con deseo genésico consiste en la extirpación quirúrgica de los miomas por métodos y procedimientos mínimamente invasivos previo valoración de su tamaño y localización, habiendo hecho uso en los casos necesarios y aplicables, de medicamentos como los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GNRH) por ciclos, para disminución de su tamaño y que se facilite su extracción, mejorando así la fertilidad.

PALABRAS CLAVES: miomas uterinos, tratamiento, infertilidad, embarazo.

Abstract

Introduction: In the field of infertility, it is important to know the multiple alternatives that exist for the management of uterine fibroids which are neo formations that, according to their location, often interfere so that the normal onset and development of a pregnancy does not occur. The objective of this work is to publicize the best therapeutic option, when to apply it and how to apply it, to improve fertility in a woman, whose alteration is due to the presence of uterine fibroids. Materials and Methods: Review of scientific articles by consulting the databases articles in MedLine, The Cochranre Library Plus, PUBMED, ELSEVIER articles mostly from 2015 onwards, in the Spanish and English languages. Reviewed current, accurate and concise full articles on the subject of literature review. Results: 30 articles were selected. Review articles, meta-analyses, observational studies, descriptive, retrospective, opinions of authors and guidelines of the American College

of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Conclusions: Management and treatment of fibroids in a woman with reproductive desire consists of the surgical removal of fibroids by previous minimally invasive methods and procedures assessment of their size and location, having made use in the necessary and applicable cases, of medicines such as hormone agonists of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) in cycles, to decrease its size and facilitate its extraction, thus improving fertility.

KEY WORDS: uterine fibroids, treatment, infertility, pregnancy.

Introducción

Los miomas uterinos se originan a partir de la expansión clonal de una sola célula del miometrio y debido a su naturaleza de respuesta hormonal, afectan principalmente a las mujeres durante sus años reproductivos (1).

Epidemiológicamente ocurren en hasta el 70% de las mujeres en la menopausia. Sin embargo, la verdadera incidencia es desconocida porque la mayoría de los casos son asintomáticos y probablemente no se diagnostican. Se asocian a factores tales como: estado premenopáusico, antecedentes familiares, hipertensión y obesidad (2)

Varias vías y mecanismos de las hormonas sexuales, células madre, glucocorticoides, factores de crecimiento, señalización de citocinas, remodelación de la matriz extracelular y factores epigenéticos están involucrados en la patogénesis de los fibromas (3)

Los miomas afectan la fertilidad por diversos mecanismos que involucran: alteración de la localización anatómica local, cambios funcionales del miometrio, endometrio, y procesos moleculares endocrinos y paracrinis, lo que conduce a una perturbación del gameto, transporte y capacidad reducida para la implantación de embriones y creación de un entorno hostil (4). Según revisiones bibliográficas, los miomas submucosos son los que mayormente generan, un efecto negativo sobre los resultados reproductivos (5).

Aproximadamente el 30% de mujeres con miomatosis uterina presentarán síntomas graves que pueden incluir sangrado uterino anormal, anemia, dismenorrea, aumento en la frecuencia urinaria, estreñimiento e infertilidad (6).

El tratamiento definitivo y eficaz de los miomas es la histerectomía, sin embargo, muchas pacientes buscan opciones de manejo distintas a esta, porque desean tener hijos en el futuro o desean conservar su útero, por lo tanto, en estos casos el manejo se dirige a mejorar la sintomatología, la calidad de

vida y la conservación de la fertilidad con otros métodos terapéuticos (2)(7).

Respecto al manejo de las pacientes con deseo de la fertilidad y que presentan diagnóstico de útero miomatoso sintomático se puede utilizar como alternativas: antiinflamatorios no esteroides, anticonceptivos orales, sistema de liberación intrauterina de levonorgestrel, ácido tranexámico, agonista de liberación de hormona gonadotropina y moduladores selectivos de los receptores de progesterona (8).

Cuando hablamos de los moduladores selectivos de los receptores de progesterona (SPRM) nos referimos a un fármaco que evita la unión de la progesterona con su receptor, bloqueando así la transcripción génica que tendría lugar con la progesterona, induciendo apoptosis, inhibiendo la proliferación celular del fibroma y adelgazando el revestimiento endometrial. El acetato de ulipristal pertenece a este grupo de fármacos, su dosis es de 5 a 10 mg por vía oral una vez al día, el cual se ha asociado con un encogimiento de los fibromas del 25% al 50% y un control de la hemorragia uterina superior al 90% en estudios iniciales con base en Europa (9). Sin embargo, según un estudio publicado en la Revista Británica de farmacología clínica año 2021, el ulipristal puede asociarse con lesión hepática inducida por fármacos, lo que genera un riesgo de daño hepático grave en 1,5:100 000 pacientes y daño hepático mortal en 0,1:100 000 pacientes. Esto debe sopesarse frente al mayor riesgo con una mortalidad de hasta >1:1000 y una incidencia aún mayor de complicaciones graves (10).

Los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) son otra opción terapéutica, inducen una regulación negativa de la pituitaria que disminuye la producción de gonadotropinas y esteroides gonadales e inhibe el crecimiento adicional de fibromas, forman parte de este grupo la goserelina la triptorelina y el acetato de leuprolida, este último es el que se usa con mayor frecuencia en forma de inyección intramuscular de

3,75 mg mensuales o 11,25 mg trimestrales, durante 3 a 6 meses, para el tratamiento preoperatorio de los miomas uterinos (8). Según últimos estudios realizados a nivel internacional existe un nuevo antagonista de la GnRH administrado por vía oral llamado elagolix, que fue aprobado en los Estados Unidos como un fármaco para el tratamiento del dolor asociado a la endometriosis de moderada a grave, también ha demostrado ser eficaz para reducir el sangrado menstrual y el volumen uterino en mujeres con fibromas en un ensayo clínico publicado recientemente, sin embargo se encuentra aún en investigación para el tratamiento a largo plazo de los miomas uterinos, para usarse a dosis de 300mg BID, se espera la realización de más ensayos clínicos para determinar su eficacia (11).

Quirúrgicamente los miomas pueden extirparse mediante laparotomía, laparoscopia e histeroscopia, según el tamaño, el sitio y el tipo de fibroma (10). La miomectomía histeroscópica, es un procedimiento mínimamente invasivo y su eficacia es óptima principalmente para los miomas submucosos menores de 3 cm y cuando más del 50% del tumor es intracavitario. La escisión de los miomas submucosos parece restaurar la fertilidad con tasas de embarazo después de la cirugía similares a las de los controles normales. La extirpación de los miomas intramurales que afectan el resultado del embarazo parece estar asociada con tasas de embarazo más altas en comparación con los controles no operados (12).

La miólisis, es un procedimiento mínimamente invasivo que tiene como objetivo la destrucción de los fibromas a través de un sistema de suministro de energía enfocado, como el calor, el láser o, más recientemente, la cirugía de ultrasonido enfocado guiada por resonancia magnética (MRgFUS). La concepción espontánea ha ocurrido en pacientes después de utilizar este método (13).

La embolización de la arteria uterina es otra opción terapéutica, es una técnica radiológica intervencionista en el que se inyectan agentes de oclusión en una o ambas arterias uterinas, lo que limita el suministro de sangre al útero y los fibromas, este procedimiento tiene una duración de hospitalización significativamente menor, una disminución del tiempo para las actividades normales y una menor probabilidad de transfusión de sangre, sin embargo no hay pruebas suficientes

sobre el efecto de la embolización de la arteria uterina en la fertilidad y se asocia con complicaciones potenciales, como insuficiencia ovárica prematura e infección pélvica, y tiene una alta tasa de reintervención (14)(15)(16).

La ablación por radiofrecuencia (ARF) se ha convertido en una alternativa de tratamiento segura y eficaz, ya que el procedimiento se puede realizar de forma mínimamente invasiva. La ARF puede administrarse mediante un abordaje laparoscópico, transvaginal o transcervical en el fibroma uterino para inducir necrosis coagulativa (17).

Objetivo:

El objetivo de este trabajo es dar a conocer las mejores opciones terapéuticas que se pueden ofrecer a una mujer con miomatosis uterina y que tiene deseos genésicos.

Materiales y Métodos: Materiales y Métodos: Revisión de artículos médicos científicos, se consultó bases de datos MedLine, The Cochranre Library Plus, PUBMED, ELSEVIER, artículos en su mayoría del año 2015 en adelante, en los idiomas español e inglés. Se revisaron artículos completos actuales, precisos y concisos sobre el tema de revisión bibliográfica. Resultados: Se seleccionaron 30 artículos. Artículos de revisión, meta-análisis, estudios observacionales, descriptivos, retrospectivos, opiniones de autores y guías del American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG).

Discusión:

En la actualidad, el manejo de los miomas en mujeres que desean preservar su útero y fertilidad sigue siendo un desafío. El estándar de oro es la miomectomía que se pueden realizar por histeroscopia, laparoscopia, laparotomía o asistida por robot. El tipo de miomectomía utilizado está muy influenciado por la presentación clínica, el tamaño, el número y la ubicación de los miomas.

En una revisión sistemática que comparó los resultados del embarazo después de la terapia médica con acetato de ulipristal, la miomectomía y la embolización de la arteria uterina o el uso de ablación térmica, se obtuvo como resultado que la ablación de fibromas tuvo porcentajes de embarazo comparables a la miomectomía, con tasas de nacidos vivos similares (70,5 % frente a 75,6 %) y bajas tasas de aborto espontáneo (11,9 % frente a 19,0 %). No se informaron casos de ruptura uterina

y no se asoció con un mayor riesgo de anomalías placentarias (18)

Los resultados después de la embolización de las arterias uterinas no fueron tan beneficiosos en mujeres con deseo genésico y también se informaron muy pocos embarazos después del tratamiento con acetato de ulipristal en la mencionada revisión sistemática (18).

Los agonistas de GnRH, han demostrado eficacia y se pueden usar 3 meses antes de la cirugía para reducir el tamaño de los miomas y aumentar los niveles de hemoglobina en pacientes con hemorragia uterina anormal, dismenorrea, anemia, infertilidad etc. (19). este grupo de fármacos han sido recomendados con o sin terapia hormonal complementaria con Nivel de evidencia científica A, por el American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG).

La embolización de la arteria uterina, se recomienda como procedimiento intervencionista para el tratamiento de leiomiomas uterinos en pacientes que desean preservación uterina y se les aconseja acerca de los bajos resultados reproductivos. Si se elige la histerectomía para el tratamiento quirúrgico de leiomiomas uterinos sintomáticos, se recomienda utilizar cirugía mínimamente invasiva siempre que sea posible (2). La miomectomía histeroscópica es el tratamiento ideal para los miomas submucosos que se encuentran en estadio 0 y 1 de la clasificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) (20).

Los fibromas intramurales y subserosos (fibromas FIGO 3 y superiores) se tratan mejor mediante laparoscopia o laparotomía (21)(22).

Las contraindicaciones para la miomectomía laparoscópica incluyen múltiples fibromas (> 4) en diferentes sitios del útero, que requieren numerosas incisiones y la presencia de un fibroma intramural > 10-12 cm de tamaño o sospechoso de ser un leiomiomasarcoma, en estos casos se debe acceder a la laparotomía. (23)(24).

Conclusiones:

- Los fibromas uterinos pueden estar asociados con infertilidad, pérdida recurrente de embarazos y resultados obstétricos adversos (25) (26)
- La histerectomía es el método quirúrgico definitivo y eficaz para tratamiento de los miomas uterinos, puede ser una opción terapéutica en

pacientes con miomatosis uterina sin deseos genésicos (27).

- La miomectomía es el estándar de oro para preservar la fertilidad, se recomiendan procedimientos mínimamente invasivos, pero estos dependerán de la localización, tamaño y forma del leiomioma (28)

- Los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), si se recomiendan para el tratamiento a corto plazo de los leiomiomas.

- La embolización de la arteria uterina es una alternativa a la histerectomía y la miomectomía, pero se asocia con bajas tasas de embarazo (29)

- El acetato de ulipristal reduce el tamaño de los miomas; sin embargo, la certeza de la evidencia es baja y por el riesgo de sus efectos adversos, se recomienda realizar monitoreo de la función hepática antes, durante y después de su uso (30)

Referencias

- 1.- Bulun SE. Uterine fibroids. *N Engl J Med.* 2013 Oct 3;369(14):1344-55. doi: 10.1056/NEJMra1209993. PMID: 24088094.
- 2.- American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Gynecology. Management of Symptomatic Uterine Leiomyomas: ACOG Practice Bulletin, Number 228. *Obstet Gynecol.* 2021 Jun 1;137(6):e100-e115. doi: 10.1097/AOG.0000000000004401.
- 3.- Stewart EA. Clinical practice. Uterine fibroids. *N Engl J Med.* 2015 Apr 23;372(17):1646-55. doi: 10.1056/NEJMcp1411029. PMID: 25901428.
- 4.-Parazzini F, Tozzi L, Bianchi S. Pregnancy outcome and uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016 Jul;34:74-84. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2015.11.017. Epub 2015 Nov 25. PMID: 26723475.
- 5.-Saridoğan E, Saridoğan E. Management of fibroids prior to in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: A pragmatic approach. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2019 Feb 26;20(1):55-59. doi: 10.4274/jtggg.galenos.2018.2018.0148. Epub 2018 Nov 16. PMID: 30444214; PMCID: PMC6501871.
- 6.- Giuliani, E., As-Sanie, S., & Marsh, E. E. (2020). Epidemiology and management of uterine fibroids. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International*

- Federation of Gynaecology and Obstetrics, 149(1), 3–9. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13102>
- 7.- Hernández-Valencia M, Valerio-Castro E, Tercero-Valdez-Zúñiga CL, Barrón-Vallejo J, Luna-Rojas RM. Miomatosis uterina: implicaciones en salud reproductiva. *Ginecol. obstet. Méx.* [revista en la Internet]. 2017 [citado 2021 Oct 10] ; 85(9): 611-633. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0300-90412017000900611&lng=es.
- 8.-De La Cruz MS, Buchanan EM. Uterine Fibroids: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician.* 2017 Jan 15;95(2):100-107. PMID: 28084714.
- 9.- Donnez J, Tatarчук TF, Bouchard P, Puscasiu L, Zakharenko NF, Ivanova T, Ugocsai G, Mara M, Jilla MP, Bestel E, Terrill P, Osterloh I, Loumaye E; PEARL I Study Group. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N Engl J Med.* 2012 Feb 2;366(5):409-20. doi: 10.1056/NEJMoa1103182. PMID: 22296075.
- 10.- Middelkoop MA, Bet PM, Drenth JPH, Huirne JAF, Hehenkamp WJK. Risk-efficacy balance of ulipristal acetate compared to surgical alternatives. *Br J Clin Pharmacol.* 2021 Jul;87(7):2685-2697. doi: 10.1111/bcp.14708. Epub 2021 Jan 14. PMID: 33341097; PMCID: PMC8359338
- 11.- Archer DF, Stewart EA, Jain RI, Feldman RA, Lukes AS, North JD, Soliman AM, Gao J, Ng JW, Chwalisz K. Elagolix for the management of heavy menstrual bleeding associated with uterine fibroids: results from a phase 2a proof-of-concept study. *Fertil Steril.* 2017 Jul;108(1):152-160.e4. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.05.006. Epub 2017 Jun 1. PMID: 28579415.
- 12.- Metwally M, Raybould G, Cheong YC, Horne AW. Surgical treatment of fibroids for subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Jan 29;1(1):CD003857. doi: 10.1002/14651858.CD003857.pub4. PMID: 31995657; PMCID: PMC6989141
- 13.- Quinn SD, Vedelago J, Gedroyc W, et al. Safety and five-year re-intervention following magnetic resonance-guided focused ultrasound (MRgFUS) for uterine fibroids. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;182:247–251
- 14.- Vilos GA, Allaire C, Laberge PY, et al. The management of uterine leiomyomas. *J Obstet Gynaecol Can.* 2015;37(2):157–181
- 15.-Singh SS, Belland L. Contemporary management of uterine fibroids: focus on emerging medical treatments [published correction appears in *Curr Med Res Opin.* 2016;32(4):797]. *Curr Med Res Opin.* 2015;31(1):1–12.
- 16.-Gupta JK, Sinha A, Lumsden MA, et al. Uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(12):CD005073.
- 17.-Bradley LD, Pasic RP, Miller LE. Clinical Performance of Radiofrequency Ablation for Treatment of Uterine Fibroids: Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2019 Dec;29(12):1507-1517. doi: 10.1089/lap.2019.0550. Epub 2019 Nov 8. PMID: 31702440; PMCID: PMC7387230.
- 18.-Khaw SC, Anderson RA, Lui MW. Systematic review of pregnancy outcomes after fertility-preserving treatment of uterine fibroids. *Reprod Biomed Online.* 2020 Mar;40(3):429-444. doi: 10.1016/j.rbmo.2020.01.003. Epub 2020 Jan 9. PMID: 32081542.
- 19.-Falcone, T.; Parker, W.H. Surgical management of leiomyomas for fertility or uterine preservation. *Obstet. Gynecol.* 2013, 121, 856–868. [Google Scholar] [CrossRef]
- 20.-Pakrashi, T. New hysteroscopic techniques for submucosal uterine fibroids. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2014, 26, 308–313. [Google Scholar] [CrossRef]
- 21.-Casadio, P.; Guasina, F.; Morra, C.; Talamo, M.T.; Leggieri, C.; Frisoni, J.; Seracchioli, R. Hysteroscopic myomectomy: Techniques and preoperative assessment. *Minerva. Ginecol.* 2016, 68, 154–166. [Google Scholar]
- 22.-Tinelli, A.; Favilli, A.; Lasmar, R.B.; Mazzon, I.; Gerli, S.; Xue, X.; Malvasi, A. The importance of pseudocapsule preservation during hysteroscopic myomectomy. *Eur. J. Obstet. Gynecol.* 2019, 243, 179–184. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
- 23.-Tinelli, A.; Kosmas, I.; Mynbaev, O.A.; Favilli, A.; Gimbrizis, G.; Sparic, R.; Pellegrino, M.; Malvasi, A. Submucous Fibroids, Fertility, and Possible Correlation to Pseudocapsule Thickness in Reproductive Surgery. *Bio. Med. Res. Int.* 2018, 2018, 2804830. [Google Scholar] [CrossRef]
- 24.-Donnez, J.; Dolmans, M.M. Uterine fibroid management: From the present to the future. *Hum.*

Reprod. Update 2016, 22, 665–686. [Google Scholar] [CrossRef]

25.- Freytag D, Günther V, Maass N, Alkatout I. Uterine Fibroids and Infertility. *Diagnostics* (Basel). 2021 Aug 12;11(8):1455. doi: 10.3390/diagnostics11081455. PMID: 34441389; PMCID: PMC8391505

26.- Whynott RM, Vaught KCC, Segars JH El efecto de los fibromas uterinos en la infertilidad: una revisión sistemática. *Semin. reprod. Medicina*. 2017; 35 :523–532. doi: 10.1055/s-0037-1607295. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

27.-Neis, K.J.; Zubke, W.; Fehr, M.; Römer, T.; Tamussino, K.; Nothacker, M. Hysterectomy for Benign Uterine Disease. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2016, 113, 242–249. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]

28.-Zepiridis, L.I.; Grimbizis, G.F.; Tarlatzis, B.C. Infertility and uterine fibroids. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2016, 34, 66–73. [Google Scholar] [CrossRef]

29.- De-la-Cruz-de-Oña A, Vázquez-Luna F, Roque-González R. Embolización de arterias uterinas para el tratamiento de fibromas uterinos sintomáticos. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología* [Internet]. 2020 [citado 3 Mar 2022]; 46 (1) Disponible en: <http://www.revginecobstetricia.sld.cu/index.php/gin/article/view/537>

30.- Navarro N., Vega M., Avilés R. Effects of ulipristal acetate in patients with symptomatic uterine fibroids. *Medwave* 2021; 21(4): e8162. doi: 10.5867/medwave.2021.04.8162.