



Sección de Biología
Universidad de La Laguna

Diagnóstico y tratamiento de los leiomiomas uterinos

Diagnosis and treatment of uterine leiomyomas

Trabajo de Fin de Grado

Alba del Carmen López Martel

Tutorizado por Aixa Celina Rodríguez Bello y Ricardo Reyes Rodríguez

Grado en Biología. Marzo 2021

Índice

Resumen.....	1
Abstract.....	1
Introducción	2
Objetivos	3
Clasificación de leiomiomas uterinos	3
Leiomioma subseroso	4
Leiomioma submucoso	4
Leiomioma intramural.....	5
Leiomioma pedunculado.....	5
Diagnóstico.....	6
Ecografía.....	6
Histerosonografía	7
Histeroscopia	7
Resonancia magnética	8
Tratamientos y alternativas	9
Tratamiento farmacológico	10
<i>Anticonceptivos orales</i>	10
<i>Moduladores selectivos de los receptores de estrógeno</i>	11
<i>Inhibidores de la aromataasa</i>	12
<i>Agonistas y antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas</i>	12
<i>Sistema intrauterino de levonorgestrel</i>	13
<i>Moduladores selectivos de los receptores de progesterona</i>	14
<i>Ácido tranexámico</i>	17
Tratamiento quirúrgico	18
<i>Miomectomía</i>	18
<i>Histerectomía</i>	19
Alternativas	20
<i>Embolización de las arterias uterinas</i>	20
<i>Ecografía focalizada y orientada por resonancia magnética</i>	22
<i>Miólisis</i>	23
Conclusiones.....	24
Conclusions.....	24
Bibliografía	25

Resumen

Los leiomiomas uterinos constituyen la neoplasia benigna más común del aparato reproductor femenino pudiendo afectar al 80% de las mujeres. Se trata de tumores mayoritariamente asintomáticos, representando los sintomáticos entre un 20-30% de los casos. Los principales signos y síntomas de esta patología ginecológica son: sangrado uterino anormal y dolor abdominal. Su diagnóstico es crucial para identificar el tipo de leiomioma según su localización dentro de la cavidad uterina, tamaño y morfología. La técnica de diagnóstico más empleada es la ecografía debido, principalmente, al cociente costo/efectividad; aunque existen otras que también proporcionan un grado importante de detalle de la cavidad uterina. El tratamiento debería ser individualizado y específico para cada paciente. Hoy en día, existen múltiples tratamientos para eliminar los leiomiomas uterinos y paliar los síntomas asociados, aunque la histerectomía es el procedimiento quirúrgico más efectivo hasta el momento porque elimina el tumor en su totalidad y previene la aparición de esta patología en futuras ocasiones. En cuanto a las terapias farmacológicas, los análogos de GnRH es una de las más empleadas con carácter preoperatorio. El objetivo de estas terapias es reducir lo máximo posible el volumen del leiomioma antes de la cirugía.

Palabras clave: *leiomioma, diagnóstico, ecografía, tratamiento, histerectomía, análogos de GnRH.*

Abstract

Uterine leiomyomas are the most common benign neoplasm of the female reproductive system, affecting 80% of women. They are mostly asymptomatic tumours, with symptomatic tumours accounting for 20-30% of cases. The main signs and symptoms of this gynaecological pathology are abnormal uterine bleeding and abdominal pain. Diagnosis is crucial to identify the type of leiomyoma according to its location within the uterine cavity, size and morphology. The most used diagnostic technique is ultrasound mainly due to its cost/effectiveness ratio, although there are others that also provide an important degree of detail of the uterine cavity. Treatment should be individualized and specific for each patient. Nowadays, there are multiple treatments to eliminate uterine leiomyomas and palliate the

associated symptoms, although hysterectomy is the most effective surgical procedure to date because it eliminates the tumour in its entirety and prevents the appearance of this pathology on future occasions. As for pharmacological therapies, GnRH analogues are one of the most used preoperatively. The aim of these therapies is to reduce the volume of the leiomyoma as much as possible before surgery.

Keywords: *leiomyoma, diagnosis, ultrasound, treatment, hysterectomy, GnRH analogues.*

Introducción

Los leiomiomas uterinos, también conocidos como miomas o fibromas uterinos, son los tumores benignos ginecológicos más comunes. Su prevalencia puede llegar aproximadamente hasta el 80% de las mujeres a lo largo de su vida fértil. El porcentaje de pacientes sintomáticas, aunque menor, alcanza el 20-30% de estas mujeres (Lewis *et al.*, 2019). Si bien puede tratarse de una patología sin síntomas, en los casos sintomáticos es capaz de provocar sangrado, síntomas de presión pélvica e incluso infertilidad (Moroni *et al.*, 2014). Algunos autores señalan que todas las presentaciones sintomáticas son realmente complicaciones relacionadas con la localización y desarrollo de los leiomiomas en el útero, más que una consecuencia inevitable de su presencia (Fábregues y Peñarrubia, 2002). Además, el crecimiento y la regresión de los leiomiomas varían a lo largo de la vida: tienden a crecer durante los años reproductivos de la paciente y experimentan una regresión después de la menopausia (Pérez-López *et al.*, 2014).

Estos tumores son monoclonales y se desarrollan a partir de las células del músculo liso del miometrio. Se generan por la proliferación y transformación del tejido miometrial en determinadas condiciones fisiopatológicas y se sabe que su desarrollo implica grandes cantidades de colágeno, fibronectina y proteoglicanos; que son los constituyentes principales de la matriz extracelular (Tinelli y Malvasi, 2015; Stewart, 2001). No se ha llegado a un consenso claro y unánime acerca de la etiología de los leiomiomas (Corrales *et al.*, 2015), pero se sabe que existen múltiples factores que estimulan su crecimiento: edad, peso, dieta, ejercicio, etnicidad, etc. No obstante, se considera que las alteraciones genéticas y los mecanismos epigenéticos, además de los componentes de la matriz extracelular, desempeñan un papel fundamental en el inicio y el avance de la patología (Islam *et al.*, 2013).

La falta de comprensión sobre la etiología de los leiomiomas uterinos contribuye a la escasez de tratamientos médicos disponibles (McWilliams y Cheenathukuzhi, 2017). Por lo tanto, el conocimiento de la biología de estos tumores podría servir para el desarrollo de nuevas terapias. De esta manera, se tendrá la oportunidad de eliminar y/o disminuir lo máximo posible estos tumores y paliar los síntomas asociados (Laughlin-Tommaso y Stewart, 2018).

La carencia de tratamientos eficaces ha hecho que la cirugía, la histerectomía especialmente, haya sido el principal y más eficaz de los procedimientos para eliminar los leiomiomas. Sin embargo, hay pacientes que desean preservar su fertilidad para lo que se han desarrollado otro tipo de tratamientos. Como consecuencia, una vez que estos tumores son diagnosticados, la elección del tratamiento depende de las características del tumor y de la historia clínica y condiciones personales de cada paciente (Sohn *et al.*, 2018).

Objetivos

En base a lo anteriormente expuesto, se ha propuesto como objetivo general del presente trabajo hacer una revisión bibliográfica sobre los diferentes tratamientos y alternativas existentes para eliminar los leiomiomas uterinos y/o paliar los síntomas que éstos provocan.

Para la consecución del mismo, se abordarán como objetivos específicos los siguientes:

1. Indicar la clasificación de los leiomiomas uterinos según su localización.
2. Nombrar las principales técnicas de diagnóstico.
3. Estudiar las características, eficacia y evolución de los tratamientos y alternativas vigentes para eliminar y/o disminuir los leiomiomas uterinos, así como los síntomas asociados.

Clasificación de leiomiomas uterinos

Los leiomiomas uterinos afectan principalmente al miometrio del cuerpo uterino, pero también pueden aparecer en el cuello del útero (cerca del 8% de los casos) (Murase *et al.*, 1999). En función de su ubicación, los leiomiomas se clasifican como subserosos (sobresalen

a través de la superficie serosa del útero), submucosos (que se proyectan hacia la cavidad uterina), intramural (dentro del miometrio), o pedunculado (se origina por la acción muscular del útero, intentando expulsar al tumor) (Figura 1) (Boosz *et al.*, 2014). Esta clasificación es de gran relevancia en el área clínica porque los síntomas y el tratamiento varían entre estos subtipos de leiomiomas (Ruiz *et al.*, 2009). Un metaanálisis reciente demostró que los leiomiomas submucosos, intramurales y subserosos tienen diferentes efectos sobre la fertilidad, y están relacionados principalmente con lesiones submucosas que provocan defectos de implantación (Sohn *et al.*, 2018).

A medida que los leiomiomas aumentan de tamaño pueden experimentar algún tipo de degeneración entre las que destacan: degeneración hialina, calcificación, degeneración quística y degeneración roja. La degeneración hialina es la forma más frecuente y lleva, secundariamente, a la formación de quistes en el interior de los leiomiomas (63%) (Hwang *et al.*, 2010). La calcificación de los leiomiomas uterinos tiene una frecuencia de entre 4-10%, afectando sobre todo a las mujeres portadoras de leiomiomas pedunculados. Cuando se produce una degeneración quística el diagnóstico por imagen puede verse distorsionado. Por esta razón, la posibilidad etiológica se amplía: anomalías en el útero, adenomioma quístico e incluso quiste congénito. La degeneración roja está vinculada con el embarazo y se produce cuando el leiomioma adquiere un tamaño considerable en un corto periodo de tiempo (Méndez-Mathey, 2017; Cervantes *et al.*, 2009; Ovando *et al.*, 2020).

Leiomioma subseroso

Los leiomiomas subserosos se desarrollan en la porción externa del miometrio (bajo la superficie serosa del útero) y continúan su crecimiento hacia la cavidad peritoneal. No provocan sangrado, pero sí dolor y, cuando aumentan de tamaño, pueden comprimir las estructuras vecinas como la vejiga y el intestino delgado (Linares *et al.*, 2015; Murase *et al.*, 1999).

Leiomioma submucoso

Los leiomiomas submucosos se desarrollan desde la pared a la cavidad uterina, deformándola en muchos casos. Este tipo de leiomiomas representa solamente el 5% de los casos diagnosticados, pero son los que muestran más síntomas y, consecuentemente, los pacientes experimentan una drástica reducción de la calidad de vida (Murase *et al.*, 1999). Además, existe un acuerdo general de que los leiomiomas submucosos afectan

negativamente a la fertilidad, en comparación con las mujeres exentas de esta patología (Tinelli *et al.*, 2018).

Leiomioma intramural

Son los más frecuentes y están ubicados en el espesor del miometrio. Se desarrollan dentro de la pared uterina y tienen la capacidad de crecer lo suficiente como para distorsionar el útero (Hernández-Valencia *et al.*, 2017). Según Pritts y colaboradores (2009), los leiomiomas intramurales provocan un descenso significativo del número de embarazos, ya que dificultan la implantación y pueden incluso provocar abortos espontáneos.

Leiomioma pedunculado

Aunque hay algunos autores como Resta (2015) que considera los leiomiomas pedunculados como un subtipo de los subserosos, muchos otros los clasifican como un tipo más. El leiomioma pedunculado se origina por la acción muscular del útero, intentando expulsar al tumor dando lugar a un pólipo fibroideo (Ruiz *et al.*, 2009).

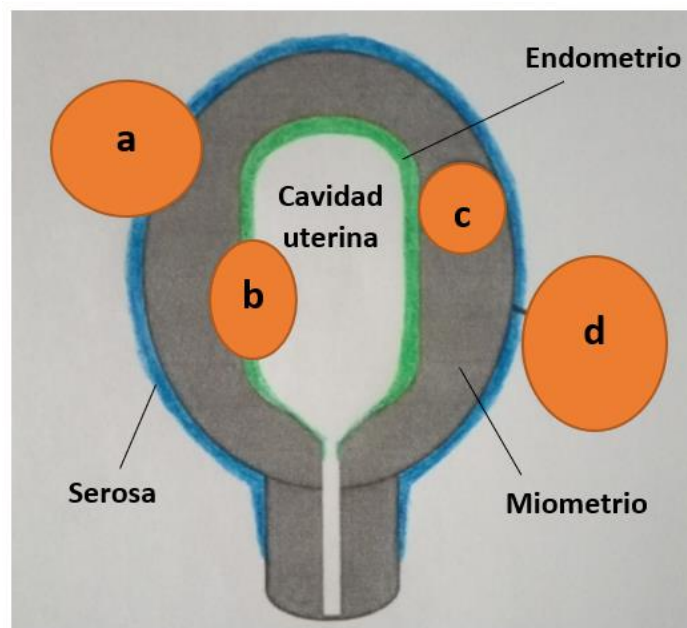


Figura 1. Esquema anatómico de un útero con las diversas localizaciones del leiomioma: a) leiomioma subseroso; b) leiomioma submucoso; c) leiomioma intramural; d) leiomioma pedunculado. Modificada de Boosz *et al.*, (2014).

Diagnóstico

El estudio y evaluación de los leiomiomas se lleva a cabo principalmente en aquellas pacientes que presentan síntomas como sangrado menstrual anormal, dolor pélvico y anemia. No obstante, los leiomiomas uterinos son a veces descubiertos durante revisiones de la zona pélvica o incluso de manera accidental tras someterse a un estudio de imagen por otros motivos (De la Cruz y Buchanan, 2017). El diagnóstico se establece en base a una serie de criterios entre los que destacan: hallazgo del aumento de tamaño del útero, movilidad y contornos irregulares a la exploración física. La valoración de lo anterior y la asociación de dolor a la palpación son datos importantes que pueden orientar con respecto a la severidad del caso. Si se sospechan leiomiomas en una paciente con menstruaciones abundantes, la evaluación de la hemoglobina sérica permitirá la identificación de la deficiencia de hierro. Las técnicas de imagen son útiles cuando es necesario confirmar el diagnóstico o localizar el tipo de leiomioma (Hernández-Valencia *et al.*, 2017; Laughlin-Tommaso y Stewart, 2018). Por lo tanto, la selección y uso correcto de los diferentes métodos de imágenes disponibles constituye uno de los pilares fundamentales para el adecuado proceso diagnóstico. A continuación, se mostrará las principales técnicas para la detección de esta patología.

Ecografía

La ecografía transvaginal se introdujo en la década de los noventa, y a partir de entonces es la modalidad más ampliamente utilizada debido a su disponibilidad, sensibilidad y costo/efectividad (Spandorfer *et al.*, 1998; Ruiz *et al.*, 2009). Se ha empleado tradicionalmente para confirmar el diagnóstico de las patologías benignas del útero y se trata de una técnica segura que ofrece una excelente resolución espacial y temporal. Su uso ha facilitado el diagnóstico diferencial de la patología anexial (ovarios y trompas de Falopio) y endometrial, en muchas ocasiones sin requerir de otras imágenes, llegando a índices de certeza diagnóstica mayores al 90% en algunas condiciones (Huete *et al.*, 2016; García-Manero y Alcázar, 2005). La ecografía abdominal es empleada con menos frecuencia ya que es una técnica con poca resolución de imagen (Álvarez *et al.*, 2001).

Con el desarrollo de la ecografía, la frecuencia de los leiomiomas uterinos aumentó aproximadamente de un 35% (diagnóstico exclusivamente clínico) a un 50% en mujeres fértiles (Manta *et al.*, 2016). Durante el examen de ecografía los leiomiomas suelen aparecer como masas sólidas, hipocóicas concéntricas y bien definidas, con apariencia de espiral

generalmente. Además, provocan una alteración del contorno uterino normal y hacen que el útero parezca voluminoso (Rashid *et al.*, 2016).

Histerosonografía

La histerosonografía es una técnica sencilla, efectiva, de bajo coste y no emplea radiación ionizante. Se administra una solución fisiológica en la cavidad uterina de la paciente al mismo tiempo que se realiza una ecografía transvaginal. Su empleo se restringe a los casos en los que se plantea diagnóstico diferencial entre leiomioma submucoso pequeño (Figura 2), pólipo endometrial e hiperplasia endometrial focal (Schwärzler *et al.*, 1998). Este procedimiento presenta baja incidencia de complicaciones y ofrece la gran ventaja de evaluar simultáneamente la pared miometrial, los anexos y la cavidad pélvica (Quispe *et al.*, 2007).

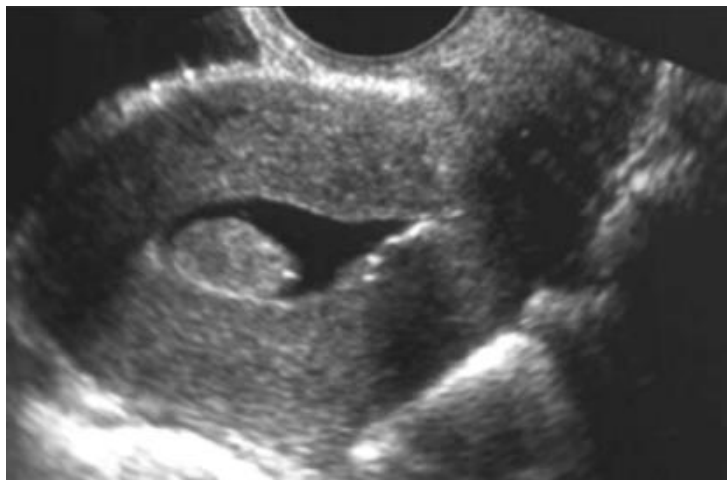


Figura 2. Histerosonografía que muestra leiomioma submucoso de cara posterior. Tomada de De Lucino (2008).

Histeroscopia

Desde principios de la década de 1980 la histeroscopia dio pie a una innovadora perspectiva diagnóstica para valorar el conducto cervical y la cavidad endometrial. De hecho, esta técnica es considerada como el “estándar de oro” para la evaluación de la cavidad uterina (Hilario *et al.*, 2015). Según un estudio de Galeano (2010), la histeroscopia es mejor método de diagnóstico que la ecografía transvaginal en la detección de leiomiomas, sobre todo de los submucosos. Según la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE) es muy útil para confirmar la presencia de alguna patología asociada a la cavidad uterina después de haber sido detectada por otras técnicas, especialmente por ecografía transvaginal. En otras

palabras, la histeroscopia es capaz de revelar ciertas anomalías uterinas no detectadas en un 20-50% (Zambrano *et al.*, 2013).

Esta técnica diagnóstica, a pesar de su gran efectividad, presenta una serie de inconvenientes. Por una parte, requiere un alto coste económico y; por otro lado, es considerada como una técnica invasiva del estudio de la cavidad uterina. No obstante, constituye un procedimiento ambulatorio preciso, simple y seguro (Hilario *et al.*, 2015). Para llevar a cabo la histeroscopia, es de vital importancia que el personal sanitario implicado en el procedimiento tenga un conocimiento profundo de los instrumentos y de la preparación de la paciente. De esta manera se conocerá los límites de acción de dicho procedimiento y establecer el mejor pronóstico posible (Ganem *et al.*, 2006).

Resonancia magnética

Durante estos últimos años la utilización de la resonancia magnética ha supuesto un avance considerable en el estudio de la patología uterina. El hecho de ser una técnica mínimamente invasiva, sin radiaciones ionizantes y sumamente reproducible, favorece su auge respecto a otras técnicas empleadas para el diagnóstico (Schwartz *et al.*, 1998). En cuanto a la patología tumoral benigna, cabe señalar que la resonancia magnética es el método de elección para la caracterización del tamaño, localización y visualización de los leiomiomas, así como su asociación a otras entidades como la adenomiosis (patología en la que el tejido endometrial queda inmerso en el tejido muscular) (Nieuwenhuis *et al.*, 2017). Dueholm y colaboradores llevaron a cabo un estudio en el año 2001 en el cual 22 mujeres fueron sometidas a una histerectomía. La técnica de diagnóstico que se empleó fue la imagen por resonancia magnética, cuya sensibilidad es del 64% y especificidad del 88%. Estos porcentajes fueron superiores a los de una ecografía transvaginal (con una sensibilidad del 59% y especificidad del 79%) para un diagnóstico de adenomiosis (Parker, 2007). Por lo tanto, esta técnica también es útil a la hora de estudiar otras posibles patologías que se pueden desarrollar en el útero y las manifestaciones a las que se puede asociar (Olaya y Deval, 2004; Álvarez *et al.*, 2001).

La resonancia magnética permite una evaluación más precisa de los leiomiomas submucosos, intramurales y subserosos, ya que ofrece cierta información de cara a lo que se puede esperar en la cirugía (Figura 3). Esta técnica tiene la mayor sensibilidad y especificidad que el resto de los exámenes de imagenología, pero su limitante es el costo. Además, permite

identificar la vascularidad del leiomioma y su relación con la cavidad endometrial, la superficie serosa y los límites con el endometrio sano. Está indicada en casos justificados con dificultad diagnóstica o de investigación (Hernández-Valencia *et al.*, 2017).

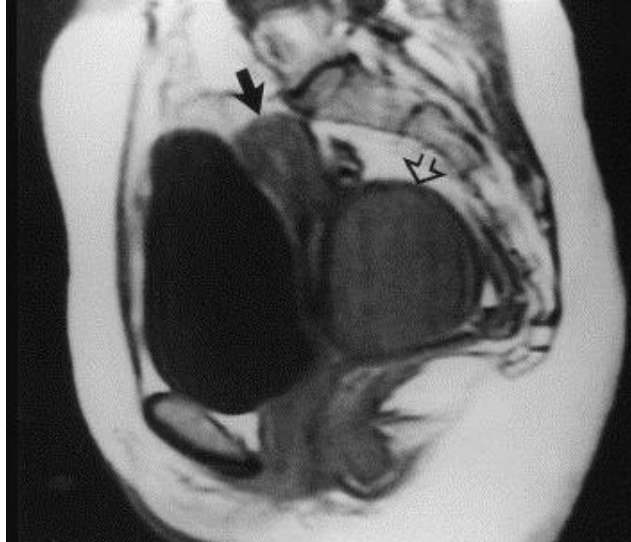


Figura 3. Imagen sagital por resonancia magnética donde se aprecia un leiomioma (flecha abierta) y el miometrio normal (flecha negra). Tomada de Schwartz *et al.*, (1998).

Se espera que los futuros métodos de diagnóstico no sólo pudieran diferenciar un tumor benigno de uno maligno, sino que también permitan predecir el curso clínico de la enfermedad y diseñar tratamientos individualizados (Laughlin-Tommaso y Stewart, 2018).

Tratamientos y alternativas

A pesar de la evidencia de que los leiomiomas uterinos afectan significativamente la calidad de las mujeres, hasta la fecha se han realizado pocos trabajos para examinar en detalle este impacto y comparar su bienestar general con el de las mujeres sin esta patología. La calidad y el estilo de vida de la paciente son temas a los que hay que prestarle gran atención, ya que podría influir en el manejo terapéutico y es un criterio de valoración importante para el seguimiento a largo plazo. Además, es un dato clave de la gravedad de la afección y la mayoría de los ensayos que evalúan tratamientos novedosos lo tienen en cuenta como resultado secundario o incluso primario (Hervé *et al.*, 2018).

El primer paso para determinar la mejor opción de tratamiento en la actualidad es saber si la paciente es sintomática. Los leiomiomas asintomáticos no requieren tratamiento y pueden manejarse de forma expectante. El riesgo es bajo cuando se espera hasta que se manifiesten los síntomas para repetir estudios de imagen y tratar un leiomioma; los estudios disponibles de corto plazo sobre manejo expectante demuestran que, dentro del periodo de un año, los leiomiomas presentan mínimo crecimiento y cambios en el sangrado. Una de las excepciones son las mujeres con leiomiomas submucosos, asintomáticas y que desean tener descendencia, a quienes se les indica una resección histeroscópica (Laughlin-Tommaso y Stewart, 2018).

Por lo tanto, el tratamiento dependerá del tamaño, localización, sintomatología, edad e historia reproductiva y obstétrica de la paciente (Ruiz *et al.*, 2009). Los tratamientos farmacológicos están normalmente limitados a una reducción de los síntomas antes de la cirugía, especialmente en aquellos casos donde la paciente presenta un sangrado excesivo y anemia. Además de esto, algunos tratamientos invasivos pueden reducir el volumen uterino y es importante tener en cuenta que todas las opciones de tratamiento médico hasta la fecha inducen anovulación o están contraindicados en mujeres que desean concebir (Bourdet *et al.*, 2015; Chabbert-Buffet *et al.*, 2014). En conclusión, hasta ahora no existe una opción de tratamiento que sea a largo plazo, rentable y que deje intacta la fertilidad (Ruiz, *et al.*, 2009).

Tratamiento farmacológico

Los tratamientos farmacológicos han supuesto un gran avance para paliar los síntomas provocados por los leiomiomas uterinos y constituyen un proceso preoperatorio de cara a la cirugía. La estrecha relación existente entre las hormonas sexuales y la formación de estos tumores benignos ha permitido desarrollar fármacos involucrados y/o relacionados con las rutas de acción de, sobre todo, la progesterona y los estrógenos, que son las hormonas esteroideas más relevantes involucradas en esta patología.

Anticonceptivos orales

Antiguamente los anticonceptivos orales eran considerados un factor de riesgo en cuanto al desarrollo de los leiomiomas uterinos (Moroni *et al.*, 2014) aunque el mayor o menor riesgo se consideraba dependiente de la duración del tratamiento (Blake, 2007). De hecho, Ross y colaboradores (1986), observaron que las mujeres que tomaban anticonceptivos orales durante más de 10 años presentaban un 31% menos de riesgo de padecer esta patología. No

obstante, recientes estudios revelan que los anticonceptivos orales ayudan a prevenir los leiomiomas y son incluso prescritos a algunas pacientes para controlar el sangrado excesivo (Hernández-Valencia *et al.*, 2017).

Moduladores selectivos de los receptores de estrógeno

El crecimiento de los leiomiomas uterinos está estrechamente relacionado con los estrógenos y sus receptores. Los estrógenos pueden estimular la proliferación de las células leiomiomatosas mediante la regulación de la expresión de factores de crecimiento e incluso activando vías de señalización (Islam *et al.*, 2013). Algunos de los factores de crecimiento más relevantes son: el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF), el factor de crecimiento epidérmico (EGF), el factor de crecimiento transformante- β (TGF- β) y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) (Hernández-Valencia *et al.*, 2017).

El factor de crecimiento similar a la insulina (IGF) es un mitógeno que presenta una cierta interdependencia funcional con los estrógenos (Peng *et al.*, 2009). El factor de crecimiento epidérmico (EGF) es sintetizado por las células miometriales y existe múltiples evidencias que sostienen que el EGF tiene una función fundamental en la transformación y progresión tumoral. De hecho, se observan anomalías estructurales tanto en el receptor como en sus ligandos (Sánchez y Hernández, 2010; Rein *et al.*, 1995). El factor de crecimiento transformante- β (TGF- β) es considerado como una citocina multifuncional (pleiotrópica) debido a los efectos que tiene sobre los diferentes tipos de celulares y tiene la capacidad de estimular y depositar una gran cantidad de proteínas de la matriz extracelular (Gálvez-Gastélum *et al.*, 2004). Además, se ha observado que el estradiol (sintetizado en los ovarios) también está relacionado con la secreción del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) cuyos receptores son más numerosos en los leiomiomas (Kim y Sefton, 2012). El aumento del volumen de los leiomiomas podría deberse principalmente a un factor apoptótico: la proteína BCL-2. En las células leiomiomatosas, hay una hiperexpresión de dicha proteína, provocando una inhibición de la muerte celular programada (Hernández-Valencia *et al.*, 2017).

Dos de los moduladores selectivos de los receptores de estrógeno (SERMs) más estudiados en relación con el tratamiento de leiomiomas uterinos incluyen el tamoxifeno y el raloxifeno. Por una parte, el tamoxifeno tiene una acción análoga sobre los receptores de estrógenos que se encuentran en el endometrio. Se ha llevado un ensayo clínico para

comparar el efecto de este fármaco con placebo. Diariamente, las pacientes con leiomiomas sintomáticos toman 20 mg de tamoxifeno durante 6 meses (Rivera *et al.*, 2004). Pasado este tiempo se concluyó que estas mujeres tuvieron una significativa reducción del sangrado menstrual pero el tamaño del tumor no cambió. Las mujeres que intervinieron en el estudio experimentaron algunos efectos negativos como: sofocos, mareo e hiperplasia endometrial de carácter benigno. En definitiva, no es una estrategia recomendada para tratar los leiomiomas uterinos (Sohn *et al.*, 2018). Por otra parte, el raloxifeno actúa con un efecto antagonista de los receptores de estrógenos del endometrio. Este fármaco inhibe la proliferación de células de leiomiomas y depende principalmente de la edad de la mujer. No obstante, aún faltan ensayos clínicos para asegurar que se trata de un tratamiento seguro (Jirecek *et al.*, 2004).

Inhibidores de la aromatasa

La aromatasa es una enzima microsomal que cataliza la conversión de andrógenos en estrógenos. En los leiomiomas uterinos, la actividad de la aromatasa es elevada mientras que en un miometrio sin patologías asociadas es escasa o ninguna. Se pueden distinguir dos tipos de inhibidores de la aromatasa: esteroideos (Exemestano) y no esteroideos (Anastrozol y Letrozol) (Chabbert-Buffet *et al.*, 2014).

Los inhibidores de la aromatasa inhiben directamente la síntesis de estrógenos y producen rápidamente un estado hipoestrogénico. Los niveles de estrógeno sérico disminuyen después del primer día de tratamiento (Ruiz *et al.*, 2009). Se sabe que su uso prolongado puede provocar un impacto negativo en las funciones reproductivas, por lo que las dosis en las que se emplea este tratamiento farmacológico deben estar bien definidas y establecidas para su uso en mujeres premenopáusicas. La gran ventaja que supone esta terapia es que se puede iniciar en cualquier momento del ciclo (Tinelli y Malvasi, 2015).

Agonistas y antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas

Los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) han sido utilizados para tratar los leiomiomas uterinos, sobre todo como tratamiento preoperatorio en aquellas pacientes que presentan síntomas. Desde un punto de vista bioquímico, son derivados de la GnRH donde se ha realizado una sustitución peptídica en posición 6 y en algunos casos en la 10, obteniendo compuestos hasta unas 200 veces más potentes debido a la mayor afinidad por los receptores y a su resistencia a la degradación por peptidasas. Aunque su acción inicial

produce un incremento en la producción de hormona FSH y LH (efecto *flare-up*), rápidamente se consigue un estado de hipogonadismo con valores de estradiol similares a los de la posmenopausia. Se pueden administrar por vía nasal, subcutánea o intramuscular mensual o trimestralmente (Fábregues y Peñarrubia, 2002; Viroga, 2017).

Numerosos estudios han demostrado una reducción del tamaño de los leiomiomas en un 30-70% de los casos tratados con análogos agonistas en los primeros 3-6 meses. Esto facilitará considerablemente la intervención quirúrgica ya que se acorta el tiempo de intervención, la hemorragia y el acceso a localizaciones complicadas (Fábregues y Peñarrubia, 2002). Aunque difícilmente la duración del tratamiento con análogos de la GnRH será superior a los 3 meses, cabe señalar que a partir de este momento aparece la mayoría de los efectos secundarios del hipoestrogenismo, como la pérdida de masa ósea. Por ello, en 1992 se describió la terapia complementaria, que consistía en añadir al tratamiento con análogos de la GnRH una terapia hormonal sustitutiva con estrógenos a bajas dosis y gestágenos, que pudieran aliviar la sintomatología climatérica sin entorpecer el efecto sobre la reducción de los leiomiomas (Lethaby *et al.*, 2002).

Los antagonistas de la GnRH actúan suprimiendo de manera inmediata la secreción de FSH y LH generando un estado de hipoestrogenismo. Los efectos que esto acarrea son principalmente: disminución del sangrado y tamaño del leiomioma. Se ha observado una reducción de tamaño entre 30-40% en un rango de 14-20 días. El beneficio de este tratamiento farmacológico surge de estudios observacionales y no existen ensayos clínicos suficientes como para avalar su uso. Además, hay que añadir el elevado coste que supone y la necesidad de administración parenteral diaria (Viroga, 2017.).

Sistema intrauterino de levonorgestrel

El sistema intrauterino de levonorgestrel (SIU-LNG) lleva en el mercado desde la década de los noventa, aunque es en 2009 cuando la FDA aprueba dicho sistema como tratamiento de los sangrados uterinos anormales en mujeres (Taulikar y Manyonda, 2012; Viroga, 2017). Además de su función anticonceptiva, ha sido demandado por su elevada efectividad a la hora de reducir el sangrado menstrual y actualmente constituye uno de los tratamientos farmacológicos para tratar los leiomiomas uterinos. Consiste en un dispositivo con forma de T que se inserta en el útero y presenta una barra de levonorgestrel que se ubica alrededor de su brazo vertical (Figura 4). Está cubierto por una membrana de

polydimenilsiloxano y es capaz de regular la liberación de levonorgestrel (20 microgramos por día durante un máximo de 5 años) (Valdés y Sánchez, 2004). Respecto a su mecanismo de acción, este fármaco ejerce su función de manera local sobre el endometrio (Bagnati y de Trumper, 2012).

El levonorgestrel es una progestina derivada de la 19-nortesterona, que lleva a cabo alteraciones atróficas en el endometrio, provocando la reducción o ausencia del flujo menstrual (Tang y Kong, 2010). Un estudio clínico realizado por Sayed y colaboradores en el año 2011 afirma que este sistema intrauterino ofrece una significativa reducción del sangrado menstrual a los 12 meses de su uso en comparación con los anticonceptivos orales. Se habla de una disminución por ciclo del 91% frente al 13% respectivamente.



Figura 4. Sistema intrauterino de levonorgestrel. Modificada de Rodríguez *et al.*, (2015).

Moduladores selectivos de los receptores de progesterona

Durante la última década, ha habido un mayor énfasis en el papel de la progesterona en la promoción del crecimiento de leiomiomas (Figura 5) (Moravek *et al.*, 2015). Los moduladores selectivos de los receptores de progesterona (SPRMs) son una nueva clase de compuestos desarrollados para dirigirse al receptor de progesterona (PR). Han sido empleados para el tratamiento de diversas enfermedades ginecológicas basadas en el papel fundamental que desempeña la progesterona en la reproducción y en los tejidos reproductivos (Islam *et al.*, 2020).

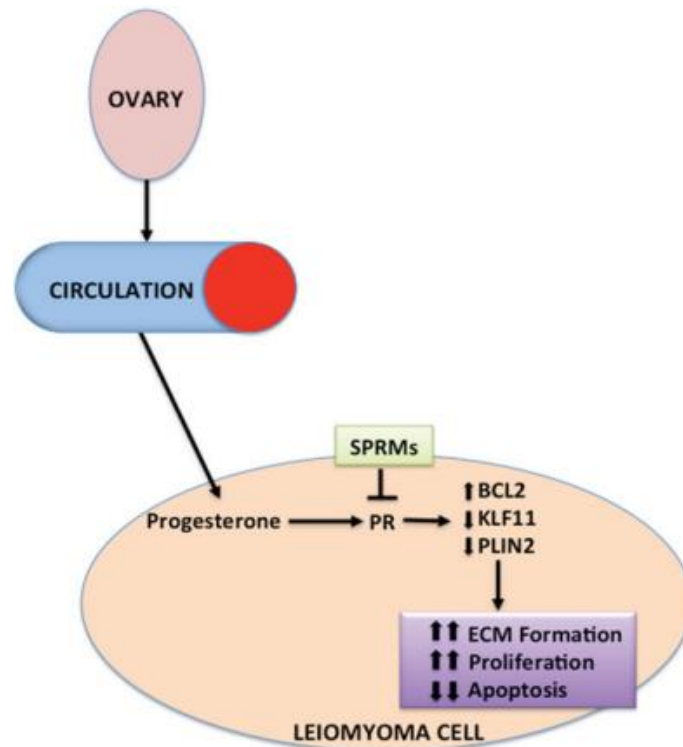


Figura 5. Mecanismo de acción de la progesterona en una célula de leiomioma. Tomada de Moravek *et al.*, (2015).

La mifepristona o RU-486, ha sido la primera antiprogestina activa disponible. Se ha demostrado que disminuye el tamaño de los leiomiomas, así como los síntomas de presión pélvica, dolor y abundante sangrado. En más del 49% de las pacientes que se sometieron a dicho tratamiento notaron la disminución de los síntomas con dosis entre 5 y 50 mg de mifepristona durante 3 meses (Tinelli y Malvasi, 2015). Desde un punto de vista fisiológico, la mifepristona inhibe el ciclo ovárico haciendo que los niveles hormonales sean parecidos a la fase folicular temprana (Hernández-Valencia *et al.*, 2017).

El acetato de ulipristal (UPA) también conocido como CDB-2914, ha sido usado en estos últimos años para el tratamiento intermitente y preoperatorio de leiomiomas uterinos de carácter moderado a severo. Está indicado en el tratamiento de los leiomiomas uterinos sintomáticos por su seguridad y escasos efectos adversos (Islam *et al.*, 2020; Vázquez *et al.*, 2012). Su eficacia clínica fue probada en los estudios pivotaes PEARL (Efficacy Assesment in Reduction of Symptoms Due to Uterine Leiomyomata). El estudio PEARL I fue un ensayo clínico aleatorizado doble ciego que compara la administración de acetato de ulipristal frente a placebo en pacientes portadoras de leiomiomas uterinos. 96 pacientes recibieron 5 mg de

acetato de ulipristal, 98 recibieron 10 mg y 48 recibieron placebo durante 13 semanas. Todas ellas fueron tratadas con suplementos de hierro desde el inicio. Aquellas pacientes tratadas con 5 y 10 mg de acetato de ulipristal presentaron un mejor control del sangrado uterino, frente a un 19% de las que recibieron placebo. La variación del tamaño del leiomioma fue de -21%, -12% y +3% en las pacientes tratadas con 5 mg, 10 mg de acetato de ulipristal vs. placebo respectivamente (Castro *et al.*, 2018; Viroga 2017).

El estudio PEARL II comparó la eficacia y seguridad del acetato de ulipristal frente al acetato de leuprolide, que es un análogo de GnRH. 307 pacientes con leiomiomas sintomáticos y sangrado uterino excesivo fueron aleatorizadas a recibir 3 meses de tratamiento con acetato de ulipristal oral (dosis de 5 mg o 10 mg/día) o acetato de leuprolide 3,75 mg vía intramuscular/mes. El sangrado uterino se controló en el 90% de los pacientes que recibieron 5 mg de acetato de ulipristal, en el 98% de los que recibieron 10 mg y en el 89% de los que recibieron acetato de leuprolide. Todos los tratamientos redujeron el volumen de los leiomiomas, asociándose el acetato de leuprolide con una reducción significativamente mayor en el volumen uterino (47%) que el grupo con ulipristal (20 a 22%) (Castro *et al.*, 2018).

En definitiva, el acetato de ulipristal ha demostrado su eficacia en el manejo de los leiomiomas sintomáticos controlando el sangrado, induciendo amenorrea y reduciendo el tamaño del tumor en la mayoría de los casos (Donnez y Dolmans, 2016). A nivel molecular, modula potencialmente la actividad proapoptótica y proliferativa de las células del leiomioma. Este fármaco fue aprobado en Europa en 2012 para los tratamientos preoperatorios de esta patología y se convirtió en la opción para muchas mujeres que desean evitar una futura cirugía (Bourdet *et al.*, 2015). Ha supuesto una revolución en el tratamiento de los leiomiomas, pues hoy en día es el único fármaco con indicación en ficha técnica para el tratamiento a largo plazo de leiomiomas con síntomas moderados o graves. Estuvo considerado como el tratamiento médico de mayor efectividad en el control de los síntomas asociados a los leiomiomas uterinos (García *et al.*, 2018). Sin embargo, tras la aparición de algunos casos de fallo hepático en pacientes tratadas con UPA, la EMA (European Medicines Agency) ha llevado a cabo durante el primer semestre de 2018 un exhaustivo estudio para esclarecer la posible relación entre UPA y los casos de hepatotoxicidad descritos (conocidos como *drugs induced liver injury*, DILI, por su denominación en inglés) (Ibarra *et al.*, 2019). Finalmente, el pasado año la EMA decidió retirar este fármaco de manera inmediata (Rozenberg *et al.*, 2020).

El asoprisnil o J687, es un SPRM capaz de reducir muchos de los síntomas que son generados por los leiomiomas uterinos: disminuye el sangrado anormal y el volumen del tumor. Análisis que se han llevado *in vitro*, han demostrado que este fármaco influye en la capacidad apoptótica de las células y en la reducción de los componentes de la matriz extracelular, así como en la expresión de los factores de crecimiento (Kim y Sefton, 2012). En 2007, Chwalisz y colaboradores evaluaron la eficacia del asoprisnil en 129 pacientes premenopáusicas (Figura 6). Demostró que un suministro de 25 mg/día de asoprisnil durante 12 semanas en pacientes sintomáticas reduce el sangrado uterino un 83,3%; sin embargo, aquellas mujeres que tomaron placebo no obtuvieron ningún beneficio al respecto.

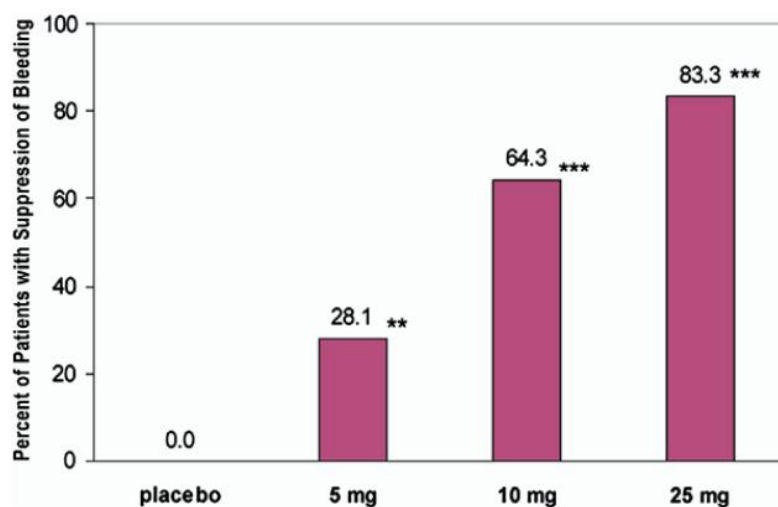


Figura 6. Disminución del sangrado uterino debido a la acción del asoprisnil. Tomada de Chwalisz *et al.*, (2007).

El acetato de telapristona o CDB-4124, es otro SPRM también utilizado en el tratamiento de los leiomiomas uterinos. No obstante, diversos estudios han demostrado que el uso del acetato de telapristona compromete la seguridad de la paciente a largo plazo porque se ha observado un aumento en los enzimas hepáticos. Es por esta misma razón, que se suspendieron los ensayos clínicos, pero luego se reanudaron, aunque con dosis inferiores a las anteriormente utilizadas (Bouchard *et al.*, 2011). En un primer momento, se empleaban dosis de 50 mg y luego se redujo a la mitad (Therapeutics, 2011).

Ácido tranexámico

El ácido tranexámico es un agente antifibrinolítico no hormonal que se puede administrar por vía oral (De la Cruz y Buchanan, 2017) y su principal función a nivel bioquímico

consiste en bloquear el punto de enlace de la lisina en la enzima plasmina, esencial para el enlace de ésta última con la fibrina. Se ha comprobado que 2-4 g/día durante 4-7 días por ciclo disminuye entre un 34-59% la cantidad de sangrado menstrual, con una media de reducción de 75 mL por ciclo. La principal contraindicación que presenta se basa en desórdenes gastrointestinales (Viroga, 2017). Además, el ácido tranexámico se pensaba que podía incluso evitar la necesidad de transfusión de sangre durante una intervención quirúrgica. En un estudio realizado por Caglar y colaboradores en 2008, se les realizó una miomectomía a 100 pacientes y se le administró ácido tranexámico por vía endovenosa; pero no se demostró beneficio en la disminución de la pérdida de sangre, y no existe evidencia para su recomendación (Sepúlveda y Alarcón, 2016).

Tratamiento quirúrgico

Durante las últimas décadas los tratamientos farmacológicos han supuesto un gran avance para tratar los leiomiomas uterinos y sobrellevar los síntomas. No obstante, la cirugía es el procedimiento más empleado tradicionalmente, pues ofrece más garantías en cuanto a la eliminación total de estos tumores.

Miomectomía

La miomectomía es un procedimiento médico que se ha empleado desde hace unos 100 años y se trata de una técnica que puede controlar el sangrado hasta en un 80-94% de los casos (El-Balat *et al.*, 2018). Es aplicado, además, en aquellas pacientes que desean un embarazo (esta cirugía permite la conservación del útero) y que carezcan de contraindicaciones para el acceso quirúrgico. A las pacientes portadoras de leiomiomas submucosos sintomáticos se les aconseja someterse a una miomectomía histeroscópica, ya que a través de este procedimiento se podría conservar la fertilidad de la paciente (no afecta a la integridad del miometrio) dada la escasa invasión de la cirugía. La miomectomía abdominal es un eficaz método para mujeres con leiomiomas intramurales y subserosos; muchos consideran que sólo está indicada en pacientes con edad reproductiva (Puri *et al.*, 2014; Ramírez *et al.*, 2002). La miomectomía laparoscópica consiste en una técnica que depende en gran parte de la experiencia del médico, dada la gran meticulosidad del procedimiento. Las ventajas más relevantes son: menor tamaño de cicatriz, postoperatorio poco doloroso, tiempo más corto de recuperación y menor formación de adherencias. Las

pacientes que se someten a este tratamiento son aquellas que poseen leiomiomas subserosos y/o intramurales que les generan algún tipo de molestia (Flint, 2009).

Los leiomiomas uterinos suelen permanecer asintomáticos durante el embarazo. Por lo general, el tratamiento de esta patología durante el embarazo es médico, aunque en determinados casos es necesario proceder a una miomectomía (Lolis *et al.*, 2003). En mujeres embarazadas no se lleva a cabo frecuentemente por diversas causas, entre las que destaca una alta probabilidad de aborto (Castro y Franco, 2012). Además, cuando se trata de pacientes gestantes esta técnica se efectúa sólo en casos complejos y muy específicos donde los leiomiomas presentan degeneración roja o incluso cuando surgen complicaciones mayores tales como excesivo dolor y compresión del sistema urinario y gastrointestinal (Perera *et al.*, 2020).

Histerectomía

La histerectomía es la extirpación quirúrgica del útero (Guzmán y Garnique, 2009). Hasta el momento se ha visto que se trata de un procedimiento definitivo en cuanto a la erradicación de los leiomiomas uterinos y el más frecuente en la práctica ginecológica en los países desarrollados. Cerca del 30% de las mujeres blancas con esta patología son sometidas a esta cirugía, mientras que un 50% son mujeres afroamericanas (Hernández-Valencia *et al.*, 2017). Recientes estudios demuestran que la histerectomía abdominal es realizada en 66,1% de los casos, seguida por la vía vaginal; y, por último, la laparoscópica con el 11,8% de los casos (Manríquez *et al.*, 2013).

La histerectomía vaginal es un tratamiento quirúrgico seguro y económicamente accesible. Además, muestra menor morbilidad y mejor tolerancia por parte de las pacientes con alto riesgo quirúrgico o de mayor edad si se compara con la histerectomía abdominal. No existen contraindicaciones relevantes para realizar una histerectomía vaginal, pero es importante tener en cuenta la propia decisión del cirujano para deliberar la vía de abordaje (relacionada con el entrenamiento del cirujano y experiencia de éste), otras enfermedades extrauterinas (patologías anexiales, endometriosis, etc.) y la morfología del útero. Cabe mencionar que algunos autores sí que establecen una serie de restricciones: aquellas pacientes que no hayan tenido partos (nuliparidad), que se hayan sometido a una cesárea previa y que tengan una vagina estrecha no son buenas candidatas para una histerectomía vaginal (Manríquez *et al.*, 2013). Este procedimiento se aplica sobre todo en pacientes con

leiomiomas uterinos de pequeño tamaño y sintomáticos. El caso más representativo es el leiomioma submucoso, que causa hemorragias de gran relevancia en la mayor parte de los casos (Hidalgo, 1995).

La histerectomía abdominal fue descrita como tratamiento quirúrgico para los leiomiomas uterinos en 1929 por Richardson (Rodríguez y Sánchez, 2009). El inconveniente de este procedimiento se basa en que se lleva a cabo una cirugía invasiva con riesgo de hemorragia, un postoperatorio doloroso y una recuperación larga, que retrasa la incorporación de la paciente a su rutina diaria (Palmero *et al.*, 2011). La histerectomía laparoscópica fue descrita por Reich más de medio siglo más tarde que la realizada por vía abdominal. La gran ventaja que ofrece la histerectomía laparoscópica consiste en una recuperación más rápida respecto al procedimiento por vía abdominal, aunque su mayor costo cuestiona su indicación (Vesperinas *et al.*, 2005).

En Estados Unidos se realizan unas 600.000 histerectomías al año, de las cuales 200.000 se deben a los leiomiomas uterinos. Con otras palabras, esta patología justifica 1 de cada 3 cirugías de esta índole y el 60% de las histerectomías que se realizan en los países occidentales son provocadas por estos tumores benignos (Kim y Sefton, 2012; Linares *et al.*, 2015).

Alternativas

Debido a la gran diversidad de casos clínicos con esta patología se han desarrollado nuevas técnicas que, en cierto modo, han ofrecido unos resultados aún más prometedores que los tratamientos farmacológico y quirúrgico. Desde un punto de vista clínico, los avances tecnológicos facilitan cada vez más la inserción y el uso de tratamientos conservadores. De esta manera, se ofrece al paciente un procedimiento lo menos cruento posible garantizando una mejora y/o erradicación de la patología.

Embolización de las arterias uterinas

La embolización de las arterias uterinas es un tratamiento alternativo aplicado en mujeres sintomáticas con un elevado riesgo ante una operación quirúrgica (cardiopatías, hipertensión, anemia severa). Fue realizado por primera vez en Francia en el año 1991, aunque la publicación de dicha experiencia tuvo lugar 4 años después (Ravina *et al.*, 1995). En aquellas pacientes cercanas a la menopausia y que no desean someterse a una cirugía, la embolización

arterial ofrece un efecto prolongado, por lo que resulta ser un tratamiento muy eficaz. Las pacientes que se someten a este procedimiento deben reunir una serie de condiciones entre las que destacan: leiomiomas de gran tamaño y tener un historial clínico caracterizado por numerosas intervenciones quirúrgicas en el abdomen (Boosz *et al.*, 2014). El procedimiento consiste en la oclusión deliberada de un vaso sanguíneo y de los espacios vasculares. Por medio de una arteriografía las arterias uterinas son identificadas y se confirma la localización de las arterias intrínsecas que nutren al leiomioma. Posteriormente, se cateterizan las arterias uterinas con un agente embólico como son las partículas de alcohol polivinílico que pueden medir entre 350-710 μm de diámetro (Figura 7) (Oceguera *et al.*, 2018; Ruiz *et al.*, 2009).

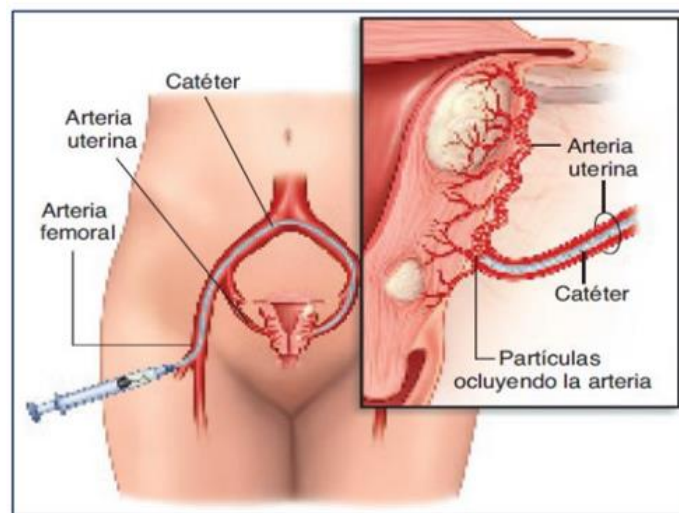


Figura 7. Procedimiento realizado en la embolización arterial uterina. Tomada de Hoffman *et al.*, (2014).

Según Khan y colaboradores (2014), esta técnica ha sido bien reconocida por la comunidad sanitaria ya que ofrece una serie de ventajas entre las que destaca la preservación del útero y, en última instancia, la fertilidad. Para medir la eficacia que la embolización arterial presenta es necesario tener en cuenta diversas variables como el sangrado, el volumen del leiomioma dominante, las complicaciones derivadas y el tiempo de reincorporación. Una vez llevada a cabo la intervención, la paciente puede contraer el Síndrome de post-embolización que se conforma por: dolor pelviano, náuseas, vómitos y fiebre (Lucino *et al.*, 2010). Sin embargo, esta técnica no se queda exenta de complicaciones. Cuando se tratan leiomiomas de gran tamaño, puede haber infección (aproximadamente un 2% de las pacientes) y también

puede haber sangrado excesivo y necrosis uterina, llegando a requerir de cirugía de urgencia (Ruiz *et al.*, 2009).

En el año 2000, McLucas y Adler llevaron a cabo un estudio donde se tuvieron en cuenta 119 mujeres que fueron sometidas a una embolización arterial. Aproximadamente el 70% de las pacientes experimentaron un cese inmediato del sangrado anormal y también una notable disminución del dolor y presión pélvica. Se ha observado, además, que esta técnica presenta algunas desventajas, como la reducción de la reserva ovárica; es decir, disminuye el potencial biológico gracias al cual el ovario realiza una doble función: foliculogénesis y esteroidogénesis. No obstante, otros autores como Fábregues y Peñarrubia (2002) defienden lo contrario. Afirman que en mujeres jóvenes no afecta a la función ovárica porque la vascularización del ovario no experimenta cambios alguno.

Este tratamiento, en comparación con otros, no representa altos costes económicos y los cuidados al paciente después del procedimiento se traducen en una breve estancia hospitalaria (Al-Fozan *et al.*, 2002; Reyes, 2010).

Ecografía focalizada y orientada por resonancia magnética

La ecografía focalizada y orientada por resonancia magnética (MRgFUS) es una técnica termoablativa no invasiva que fue aprobada por la FDA (Food and Drug Administration) en 2004 (Tropeano *et al.*, 2008) y es empleada en casos sintomáticos. A diferencia de otras técnicas invasivas como la histerectomía, la MRgFUS no requiere la inserción de un endoscopio, catéter o aguja en el cuerpo y, por lo tanto, es un procedimiento conservador (Stewart *et al.*, 2007). Como en una ecografía convencional, las ondas pasan a través de la pared anterior abdominal pero luego, se produce cierto calentamiento en la zona donde convergen dichas ondas. En esa región tiene lugar la necrosis celular, reduciendo en última instancia, el volumen del leiomioma (Farris *et al.*, 2019). Cada sesión dura aproximadamente 3 horas y el tiempo de recuperación de la paciente es de 1-2 días. Es un procedimiento bastante factible si lo comparamos con otros tratamientos, ya que las mujeres que se someten a una embolización arterial uterina y cirugía (miomectomía o histerectomía) tienen un tiempo de recuperación de unos 10-14 días y 6 semanas respectivamente (Behera *et al.*, 2010). Además, otra de las ventajas que supone la MRgFUS es que es un procedimiento cuyo cociente costo/efectividad supone una buena opción para eliminar los leiomiomas uterinos (Taran *et al.*, 2009).

Se han obtenido buenos resultados en lo que respecta a la mejora de calidad de vida de las mujeres que han sido sometidas a la MRgFUS. Sin embargo, otras técnicas como la miomectomía o la embolización arterial uterina han demostrado más eficacia en cuanto a la disminución del volumen del leiomioma después del tratamiento (Istre, 2008). Esta alternativa no sólo se emplea como tratamiento para los leiomiomas uterinos, sino que también es solicitado para tratar diversos tipos de cáncer como el de páncreas, hígado, mama y próstata entre otros (Farris *et al.*, 2019).

Miólisis

La miólisis es un procedimiento descrito por primera vez en la década de los 90 y es empleado con preferencia en pacientes asintomáticas. La miólisis se caracteriza principalmente por ser una técnica rápida, sencilla, predecible, segura y relativamente económica. A través de diversos estudios realizados se pudo observar que era capaz de reducir hasta el 50% del tamaño original del leiomioma en los 6 primeros meses de tratamiento. Aunque no han sido publicados estudios comparativos con otros tratamientos conservadores, la tasa de efectividad del tratamiento y posterior recuperación de la paciente es favorable en comparación con la miomectomía o la embolización arterial uterina (Delgado *et al.*, 2016).

Se pueden distinguir diversos subtipos de esta técnica, pero la más empleada por su alta efectividad es la realizada por radiofrecuencia. Aunque aparentemente constituya un procedimiento sin riesgo no es apto para todas las pacientes. No es recomendada para aquellas que presentan leiomiomas intramurales cercanos al endometrio, ya que el tejido puede verse dañado; o en mujeres con leiomiomas múltiples o mayores de 6 centímetros. Cuando se dan estas circunstancias existe un elevado riesgo de daño visceral y recurrencia. Además, existe un alto riesgo de formación de adherencias, debido a la destrucción focalizada de tejido miometrial sin ningún método de reparación (Delgado *et al.*, 2016). La criomiólisis es otro tipo de miólisis que es realizada por vía laparoscópica y se trata de aplicar frío al centro del leiomioma con nitrógeno líquido u otro gas. Sin embargo, aún no hay suficientes datos sobre la efectividad y la seguridad de la técnica (Ruiz *et al.* 2009).

Optimizando la eficacia de las diferentes técnicas existentes y disminuyendo futuras intervenciones quirúrgicas son importantes objetivos en cuanto al tratamiento de los leiomiomas uterinos se refiere (Taran *et al.*, 2009).

Conclusiones

1. A pesar del efecto negativo sobre la salud y la gran cantidad de técnicas y fármacos desarrollados para tratar los leiomiomas, no existe actualmente un tratamiento eficaz, no quirúrgico, para esta patología.
2. La ecografía transvaginal es el procedimiento más empleado en la actualidad para llevar a cabo un diagnóstico clínico de la paciente.
3. Se hace necesario conocer las características y necesidades de cada paciente, para aplicar el tratamiento más adecuado.
4. Los tratamientos farmacológicos existentes tienen la función de reducir el volumen del leiomioma y/o paliar los síntomas asociados. Los más eficaces han sido los análogos de GnRH y el acetato de ulipristal; no obstante, sus efectos secundarios han hecho que se reduzca o desaparezca su uso.
5. La ecografía focalizada y orientada por resonancia magnética (MRgFUS) y la miólisis son dos procedimientos que se caracterizan por una breve recuperación de la paciente. No obstante, la embolización arterial uterina e incluso la miomectomía son técnicas más factibles a la hora de disminuir el volumen del leiomioma uterino.

Conclusions

1. Despite the negative effect on health and the large number of techniques and drugs developed to treat leiomyomas, there is currently no effective non-surgical treatment for this pathology.
2. Transvaginal ultrasound is currently the most commonly used procedure for clinical diagnosis of the patient.

3. It is necessary to know the characteristics and needs of each patient in order to apply the most appropriate treatment.
4. Existing pharmacological treatments are aimed at reducing the volume of leiomyoma and/or alleviating associated symptoms. The most effective have been GnRH analogues and ulipristal acetate; however, their side effects have led to their use being reduced or discontinued.
5. Magnetic resonance-guided focused ultrasound (MRgFUS) and myolysis are two procedures characterised by a short patient recovery. However, uterine arterial embolisation and even myomectomy are more feasible techniques to reduce the volume of uterine leiomyoma.

Bibliografía

Al-Fozan, H., Dufort, J., Kaplow, M., Valenti, D. & Tulandi, T. (2002). Cost analysis of myomectomy, hysterectomy, and uterine artery embolization. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 187(5), 1401-1404.

Álvarez, P. C., Landín, C. P. & Casanova, G. S. (2001). Adenomiosis: Ayer y Hoy. *Revista Medicina*, 7(1), 82-91.

Bagnati, E. P. & de Trumper, E. C. (2012). Beneficios no anticonceptivos del sistema de liberación intrauterino de levonorgestrel. *Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva*, 19(2), 12-16.

Behera, M. A., Leong, M., Johnson, L. & Brown, H. (2010). Eligibility and accessibility of magnetic resonance-guided focused ultrasound (MRgFUS) for the treatment of uterine leiomyomas. *Fertility and Sterility*, 94(5), 1864-1868.

Blake, R. E. (2007). Leiomyomata uteri: hormonal and molecular determinants of growth. *Journal of the National Medical Association*, 99(10), 1170-1184.

Boosz, A. S., Reimer, P., Matzko, M., Römer, T. & Müller, A. (2014). The conservative and interventional treatment of fibroids. *Deutsches Ärzteblatt International*, 111(51-52), 877-883.

Bouchard, P., Chabbert-Buffet, N. & Fauser, B. C. (2011). Los moduladores selectivos de los receptores de la progesterona en la medicina de la reproducción: farmacología, eficacia clínica y seguridad. *Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción Humana*, 28(4), 354-372.

Bourdet, A. T., Luton, D. y Koskas, M. (2015). Clinical utility of ulipristal acetate for the treatment of uterine fibroids: current evidence. *International Journal of Women's Health*, 7, 321-330.

Castro, L. M. & Franco, J. H. P. (2012). Miomectomía durante el embarazo. *Revista Médica Hondureña*, 80(1), 20-22.

Castro, M., De Santis, A., Galarraga, F. & Domínguez, V. (2018). Acetato de Ulipristal: restricciones de uso por riesgo de daño hepático. *Boletín Farmacológico*, 9(4).

Chabbert-Buffet, N., Esber, N. & Bouchard, P. (2014). Fibroid growth and medical options for treatment. *Fertility and Sterility*, 102(3), 630-639.

- Chwalisz, K., Larsen, L., Mattia-Goldberg, C., Edmonds, A., Elger, W., et al.** (2007). A randomized, controlled trial of asoprisnil, a novel selective progesterone receptor modulator, in women with uterine leiomyomata. *Fertility and Sterility*, 87(6), 1399-1412.
- Cervantes, G. L., Ruiz, F. J. V. & Velázquez, V. P.** (2009). Leiomioma uterino epitelioido con degeneración quística gigante. Reporte de un caso. *Ginecología y Obstetricia de México*, 77(8), 376-379.
- Corrales, A. C. J., Vargas, J. K. C., Arceo, S. D., Guerra, J. M., Espinosa, M. A., et al.** (2015). Mioma uterino: Un trastorno frecuente en mujeres en edad fértil. *Revista 16 de abril*, 54(257), 59-70.
- De La Cruz, M. S. D. & Buchanan, E. M.** (2017). Uterine fibroids: diagnosis and treatment. *American Family Physician*, 95(2), 100-107.
- Delgado, V. S. D., Varea, A. M., Sancho, J. M., Marcos, R. G., Martínez, J., et al.** (2016). Parto tras miomectomía con radiofrecuencia. *Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción Humana*, 33(1), 27-31.
- De Lucino, M. L. Ñ.** (2008). Embolización arterial de miomas uterinos: resultados morfológicos y funcionales a corto y mediano plazo (tesis doctoral). *Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba*, 26.
- Donnez, J. & Dolmans, M. M.** (2016). Uterine fibroid management: from the present to the future. *Human Reproduction Update*, 22(6), 665-686.
- Dueholm, M., Lundorf, E., Hansen, E. S., Sørensen, J. S., Ledertoug, S., et al.** (2001). Magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasonography for the diagnosis of adenomyosis. *Fertility and Sterility*, 76(3), 588-594.
- El-Balat, A., DeWilde, R. L., Schmeil, I., Tahmasbi-Rad, M., Bogdanyova, S., et al.** (2018). Modern myoma treatment in the last 20 years: a review of the literature. *BioMed Research International*, 2018.
- Fábregues, F. & Peñarubia, J.** (2002). Mioma uterino. Manifestaciones clínicas y posibilidades actuales de tratamiento conservador. *Medicina Integral*, 40(5), 190-195.
- Farris, M., Bastianelli, C., Rosato, E., Brosens, I. & Benagiano, G.** (2019). Uterine fibroids: an update on current and emerging medical treatment options. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 15, 157.
- Flint, E.** (2009). Miomectomía por laparoscopia. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*, 55(1), 21-25.
- Galeano, M. J.** (2010). Valor de ecografía transvaginal e histeroscopia en el diagnóstico de miomas submucosos y pólipos endometriales. *Revista Oficial de la Sociedad Paraguaya de Ginecología y Obstetricia*, 23-25.
- Gálvez-Gastélum, F. J., Sandoval-Rodríguez, A. S. & Armendáriz-Borunda, J.** (2004). El factor de crecimiento transformante beta como blanco terapéutico. *Salud Pública de México*, 46, 341-350.
- Ganem, A. S., Ortiz, C. G. S. L., Alva, C. A. L., Bernal, P. Q. & Dorantes, J. P.** (2006). Utilidad de la histeroscopia de consultorio. *Ginecología y Obstetricia de México*, 74(2), 104-109.
- García, I. C., Ibarra, M. G. & Baixauli, F. R.** (2018). Acetato de ulipristal después del proceso de la Agencia Europea del Medicamento. ¿Qué ha sucedido y cuál es la visión actual? *Revista oficial de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia*, 61(6), 535-539.
- García-Manero, M. & Alcázar, J. L.** (2005). Ecografía tridimensional en la valoración del cuello y cuerpo uterino. *Revista de Medicina de la Universidad de Navarra*, 49(4), 28-31.
- Guzmán, LC. & Garnique, M.** (2009). Histerectomía abdominal: estudio comparativo entre la técnica simplificada y la técnica de Richardson. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*, 55(4), 266-272.
- Hernández-Valencia, M., Valerio-Castro, E., Tercero-Valdez-Zúñiga, C. L., Barrón-Vallejo, J. & Luna-Rojas, R. M.** (2017). Miomatosis uterina: implicaciones en salud reproductiva. *Ginecología y Obstetricia de México*, 85(9), 611-633.
- Hervé, F., Katty, A., Isabelle, Q. & Céline, S.** (2018). Impact of uterine fibroids on quality of life: a national cross-sectional survey. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 229, 32-37.
- Hidalgo, N. R.** (1995). La histerectomía vaginal en pacientes sin prolapso: indicaciones, técnica y recomendaciones. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*, 21(1).

- Hilario, R., Dueñas, J., Gurreonero, E. & De los Santos, R.** (2015). Sensibilidad de la ecografía transvaginal e histerosonografía en relación a la histeroscopia en pacientes con infertilidad. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*, 61(2), 105-110.
- Hoffman, B. L., Schorge, J. O., Schaffer, J. I., Halvorson, L. M., Bradshaw, K. D., et al.** (2014). Williams Ginecología (3ª ed.) Editorial McGraw Hill Education, 247- 259.
- Huete, A., Craig, J., Vial, M. C., Farías, M., Tsunekawa, H., et al.** (2016). Rol de la imagenología en el proceso diagnóstico de la patología ginecológica benigna. *Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología*, 81(1), 63-85.
- Hwang, J. H., Modi, G. V., Oh, M. J., Lee, N. W., Hur, J. Y., et al.** (2010). An unusual presentation of a severely calcified parasitic leiomyoma in a postmenopausal woman. *Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons*, 14(2), 299-302.
- Ibarra, M. G., García, I. C., Sancho, J. M., López, M. R. O., Baixauli, F. R., et al.** (2019). Papel actual del acetato de ulipristal en el tratamiento de los síntomas asociados a los miomas uterinos. *Revista oficial de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia*, 62(1), 36-38.
- Islam, M. S., Afrin, S., Jones, S. I. & Segars, J.** (2020). Selective progesterone receptor modulators—mechanisms and therapeutic utility. *Endocrine Reviews*, 41(5), 643-694.
- Islam, M. S., Protic, O., Stortoni, P., Grechi, G., Lamanna, P., et al.** (2013). Complex networks of multiple factors in the pathogenesis of uterine leiomyoma. *Fertility and Sterility*, 100(1), 178-193.
- Istre, O.** (2008). Management of symptomatic fibroids: conservative surgical treatment modalities other than abdominal or laparoscopic myomectomy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 22(4), 735-747.
- Jirecek, S., Lee, A., Pavo, I., Crans, G., Eppel, W., et al.** (2004). Raloxifene prevents the growth of uterine leiomyomas in premenopausal women. *Fertility and Sterility*, 81(1), 132-136.
- Khan, A. T., Shehmar, M. & Gupta, J. K.** (2014). Uterine fibroids: current perspectives. *International Journal of Women's Health*, 6, 95-114.
- Kim, J. J. & Sefton, E. C.** (2012). The role of progesterone signaling in the pathogenesis of uterine leiomyoma. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 358(2), 223-231.
- Laughlin-Tommaso, S. K. & Stewart, E. A.** (2018). Moving toward individualized medicine for uterine leiomyomas. *Obstetrics and Gynecology*, 132(4), 961-971.
- Lethaby, A., Vollenhoven, B. & Sowter, M.** (2002). Efficacy of pre-operative gonadotrophin hormone releasing analogues for women with uterine fibroids undergoing hysterectomy or myomectomy: a systematic review. *International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 109(10), 1097-1108.
- Lewis, T. D., Malik, M., Britten, J., Parikh, T., Cox, J. & Catherino, W. H.** (2019). Ulipristal acetate decreases active TGF- β 3 and its canonical signaling in uterine leiomyoma via two novel mechanisms. *Fertility and Sterility*, 111(4), 806-815.
- Linares, J. E. R., Cuevas, B. L. T. & Cantillo, G. M.** (2015). La embolización selectiva de arterias uterinas como alternativa en el tratamiento del fibroma uterino. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*, 41(2), 140-149.
- Lolis, D. E., Kalantaridou, S. N., Makrydimas, G., Sotiriadis, A., Navrozoglou, I., et al.** (2003). Successful myomectomy during pregnancy. *Human Reproduction*, 18(8), 1699-1702.
- Lucino, S., Ñañez, M. L., Castellari, M. & Oulton, C.** (2010). Embolización arterial de miomas uterinos: resultados morfológicos y funcionales a corto y mediano plazo. *Revista Argentina de Radiología*, 74(2), 159-170.
- Manríquez, V., Naser, M. & Gómez, M.** (2013). Complicaciones intraoperatorias de la histerectomía vaginal por causas benignas: Experiencia de seis años, Hospital Clínico de la Universidad de Chile. *Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología*, 78(6), 432-435.
- Manta, L., Suciú, N., Toader, O., Purcărea, R. M., Constantin, A., et al.** (2016). La etiopatogenia de la fibromatosis uterina. *Revista de Medicina y Vida*, 9(1), 39.

- McLucas, B. & Adler, L.** (2000). Uterine artery embolization as therapy for myomata. *Infertility and Reproductive Medicine Clinics of North America*, 11(1), 77-94.
- McWilliams, M. M. & Chennathukuzhi, V. M.** (2017). Recent advances in uterine fibroid etiology. *Seminars in Reproductive Medicine*, 35(2), 181.
- Méndez-Mathey, V. E.** (2017). Leiomioma uterino calcificado. *Revista del Cuerpo Médico del HNAAA*, 10(1), 49-50.
- Moravek, M. B., Yin, P., Ono, M., Coon V, J. S., Dyson, M. T., et al.** (2015). Ovarian steroids, stem cells and uterine leiomyoma: therapeutic implications. *Human Reproduction Update*, 21(1), 1-12.
- Moroni, R. M., Vieira, C. S., Ferriani, R. A., Candido-dos-Reis, F. J. & Brito, L. G. O.** (2014). Pharmacological treatment of uterine fibroids. *Annals of Medical and Health Sciences Research*, 4(3), 185-192.
- Murase, E., Siegelman, E. S., Outwater, E. K., Perez-Jaffe, L. A. & Tureck, R. W.** (1999). Uterine leiomyomas: histopathologic features, MR imaging findings, differential diagnosis, and treatment. *Radiographics*, 19(5), 1179-1197.
- Nieuwenhuis, L. L., Hermans, F. J., de Vaate, A. M. B., Leeflang, M. M., Brölmann, H. A., et al.** (2017). Three-dimensional saline infusion sonography compared to two-dimensional saline infusion sonography for the diagnosis of focal intracavitary lesions. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 5(5).
- Oceguera, J. S., de Oña, A. D. L. C., Dugrot, Y. O., Luna, F. V. & Pérez, M. M.** (2018). Calidad de vida de pacientes con miomas uterinos, sintomáticos, tratadas con embolización de las arterias uterinas. *Revista Cubana de Tecnología de la Salud*, 9(4), 78-95.
- Olaya, F. J. M. & Deval, J. C.** (2004). Ecografía de endometrio. *Revista Radiología Abdominal*, 1(3), 11.
- Ovando, N. L., Navia, G. F., Bilbao, R. G. & Morales, L. A. A.** (2020). Leiomioma celular gigante con degeneración roja, hidrópica y quística: reporte de un caso. *Gaceta Médica Boliviana*, 43(2), 215-218.
- Palmero, F. J. A., Expósito, M. E., Pérez, O. F., Pérez, A. M., Rodríguez, C. M., et al.** (2011). Total abdominal hysterectomy versus minimal-invasive hysterectomy: a systemic review and meta-analysis. *Revista Cubana de Cirugía*, 50(1), 82-95.
- Parker, W. H.** (2007). Etiology, symptomatology, and diagnosis of uterine myomas. *Fertility and Sterility*, 87(4), 725-736.
- Peng, L., Wen, Y., Han, Y., Wei, A., Shi, G., et al.** (2009). Expression of insulin-like growth factors (IGFs) and IGF signaling: molecular complexity in uterine leiomyomas. *Fertility and Sterility*, 91(6), 2664-2675.
- Perera, R. D., González, Y. P. & Joglar, J. M. P.** (2020). Miomectomía en una gestante. *Medisan*, 24(5), 886-896.
- Pérez-López, F. R., Ornat, L., Ceausu, I., Depypere, H., Erel, C. T., et al.** (2014). EMAS position statement: management of uterine fibroids. *Maturitas*, 79(1), 106-116.
- Pritts, E. A., Parker, W. H. & Olive, D. L.** (2009). Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertility and Sterility*, 91(4), 1215-1223.
- Puri, K., Famuyide, A. O., Erwin, P. J., Stewart, E. A. & Laughlin-Tommaso, S. K.** (2014). Submucosal fibroids and the relation to heavy menstrual bleeding and anemia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 210(1), 38.e1-38.e7.
- Quispe, F. M., Arduz, E. H., Muñoz, R. R., Ynturias, T. F. & Peña, O. N. D.** (2007). Diagnóstico de lesiones polipoideas de la cavidad uterina y excresis dirigida: papel de la histerosonografía. *Gaceta Médica Boliviana*, 30(2), 32-37.
- Ramírez, P. E. A., Fonticiella, F. J. C. & Yera, A. E. I.** (2002). Miomectomía abdominal: un controvertido tema de interés médico-paciente. *Medicentro Electrónica*, 6(4).
- Rashid, S. Q., Chou, Y. H. & Tiu, C. M.** (2016). Ultrasonography of uterine leiomyomas. *Journal of Medical Ultrasound*, 24(1), 3-12.

- Ravina, J. H., Ciraru-Vigneron, N., Bouret, J. M., Herbreteau, D., Houdart, E., et al.** (1995). Arterial embolisation to treat uterine myomata. *The Lancet*, 346(8976), 671-672.
- Rein, M. S., Barbieri, R. L. & Friedman, A. J.** (1995). Progesterone: a critical role in the pathogenesis of uterine myomas. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 172(1), 14-18.
- Resta, L.** (2015). Uterine myomas and histopathology. En: Tinelli, A., & Malvasi, A. (Eds.) *Uterine myoma, myomectomy and minimally invasive treatments* (pp. 27-38), Springer.
- Reyes, V. S. V.** (2010). Evaluación de la reserva ovárica. *Revista Mexicana de Medicina de la Reproducción*, 2(4), 89-95.
- Rivera, J. A., Christopoulos, S., Small, D. & Trifiro, M.** (2004). Hormonal manipulation of benign metastasizing leiomyomas: report of two cases and review of the literature. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(7), 3183-3188.
- Rodríguez, M. E. G. & Sánchez, R. E. R.** (2009). Histerectomía: Evaluación de dos técnicas quirúrgicas. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*, 35(2), 1-8.
- Rodríguez, O. F. C., Quispe, R. A. M. & Solíz, R. S.** (2015). Translocación de dispositivo intrauterino. Reporte de un caso. *Cuadernos Hospital de Clínicas*, 56(2), 49-54.
- Ross, R. K., Pike, M. C., Vessey, M. P., Bull, D., Yeates, D., et al.** (1986). Risk factors for uterine fibroids: reduced risk associated with oral contraceptives. *British Medical Journal*, 293(6543), 359-362.
- Rozenberg, S., Revercez, P., Fastrez, M., Vandromme, J. & Bucella, D.** (2020). Suspension of ulipristal acetate for uterine fibroids during ongoing EMA's review of liver injury risk: Unfortunate timing during the Covid-19 pandemic! *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 252, 300-302.
- Ruiz, M. E. O., Labrador, Á. M. & Martínez-Consuegra, N.** (2009). Miomatosis uterina. *Anales Médicos de la Asociación Médica del Centro Médico ABC*, 54(4), 222-233.
- Sánchez, T. L. & Hernández, O. J. G.** (2010). El receptor del factor de crecimiento epidérmico y su papel en el desarrollo tumoral. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, 9(2), 172-180.
- Sayed, G. H., Zakherah, M. S., El-Nashar, S. A. & Shaaban, M. M.** (2011). A randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a low-dose combined oral contraceptive for fibroid-related menorrhagia. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 112(2), 126-130.
- Sepúlveda, J. & Alarcón, M. Á.** (2016). Manejo médico de la miomatosis uterina: Revisión de la literatura. *Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología*, 81(1), 48-55.
- Schwartz, L. B., Zawin, M., Carcangiu, M. L., Lange, R. & McCarthy, S.** (1998). Does pelvic magnetic resonance imaging differentiate among the histologic subtypes of uterine leiomyomata? *Fertility and Sterility*, 70(3), 580-587.
- Schwärzler, P., Concin, H., Bösch, H., Berlinger, A., Wohlgenannt, K., et al.** (1998). An evaluation of sonohysterography and diagnostic hysteroscopy for the assessment of intrauterine pathology. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 11(5), 337-342.
- Sohn, G. S., Cho, S., Kim, Y. M., Cho, C. H., Kim, M. R., et al.** (2018). Current medical treatment of uterine fibroids. *Obstetrics & Gynecology Science*, 61(2), 192-201.
- Spandorfer, S. D., Arrendondo-Soberon, F., De Mola, J. L. & Feinberg, R. F.** (1998). Reliability of intraobserver and interobserver sonographic endometrial stripe thickness measurements. *Fertility and Sterility*, 70(1), 152-154.
- Stewart, E. A.** (2001). Uterine fibroids. *The Lancet*, 357(9252), 293-298.
- Stewart, E. A., Gostout, B., Rabinovici, J., Kim, H. S., Regan, L., et al.** (2007). Sustained relief of leiomyoma symptoms by using focused ultrasound surgery. *Obstetrics & Gynecology*, 110(2), 279-287.

- Talaulikar, V. S. & Manyonda, I.** (2012). Progesterone and progesterone receptor modulators in the management of symptomatic uterine fibroids. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 165(2), 135-140.
- Tang, L. & Kong, V.** (2010). Utilidad del dispositivo intrauterino con levonorgestrel en la leiomiomatosis uterina asociada a hipermenorrea. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*, 56(4), 306-309.
- Taran, F. A., Tempany, C. M. C., Regan, L., Inbar, Y., Revel, A., et al.** (2009). Magnetic resonance-guided focused ultrasound (MRgFUS) compared with abdominal hysterectomy for treatment of uterine leiomyomas. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 34(5), 572-578.
- Therapeutics, R.** (2011). Determination of the lowest, safe and effective dose of the anti-progestin, Proellex, in healthy women. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00874302>.
- Tinelli, A., Kosmas, I., Mynbaev, O., Favilli, A., Gimbrizis, G., et al.** (2018). Submucous fibroids, fertility, and possible correlation to pseudocapsule thickness in reproductive surgery. *BioMed Research International*, 2018.
- Tinelli, A. & Malvasi, A.** (Eds.) (2015). *Uterine myoma, myomectomy and minimally invasive treatments*, Switzerland, Springer.
- Tropeano, G., Amoroso, S. & Scambia, G.** (2008). Non-surgical management of uterine fibroids. *Human Reproduction Update*, 14(3), 259-274.
- Valdés, P. & Sánchez, R.** (2004). Dispositivos Intrauterinos con Levonorgestrel: Una nueva alternativa terapéutica en el sangrado uterino anormal de origen orgánico. *Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología*, 69(1), 35-38.
- Vázquez, F., Baró, F., Palacios, S., Parrilla, J. J., Carmona, F., et al.** (2012). Acetato de ulipristal 5 mg en el manejo de los miomas uterinos. *Progresos de Obstetricia y Ginecología*, 56, 2-19.
- Vesperinas, G., Rondini, C., Troncoso, C., Morán, B., Levancini, M., et al.** (2005). Histerectomía vaginal, abdominal y vaginal asistida por laparoscopia: un análisis prospectivo y aleatorio. *Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología*, 70(2), 73-78.
- Viroga S.** (2017) Miomatosis uterina, enfoque del tratamiento médico. *Tendencias en Medicina*, 51, 124-132.
- Zambrano, J. B., Asuaje, A. K. M. & Boccaccio, C. S.** (2013). Infertilidad: histeroscopia versus ultrasonografía transvaginal e histerosalpingografía. *Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela*, 73(1), 50-57.