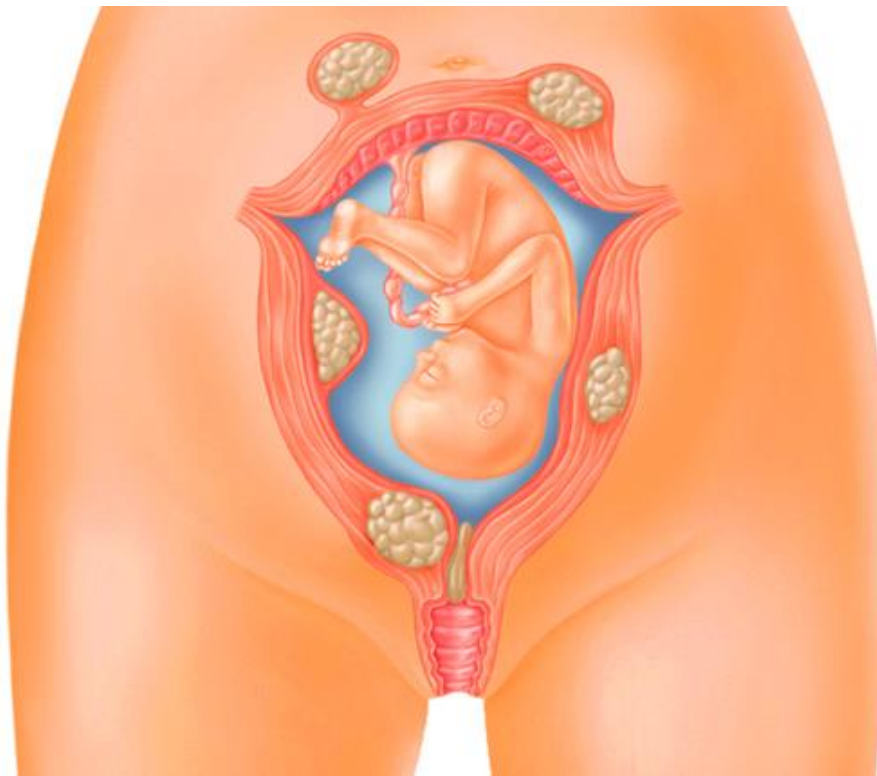


LEIOMIOMAS UTERINOS E INFERTILIDAD

UTERINE LEIOMYOMAS AND INFERTILITY



Claudia Afonso Delgado

Tutorizado por: Aixa Celina Rodríguez Bello y Delia Rosa Báez Quintana
Grado en Biología por la Universidad de la Laguna
Curso académico: 2018-2019

ÍNDICE

RESUMEN	1
ABSTRACT	1
INTRODUCCIÓN	2
OBJETIVOS	4
MÉTODOS	4
LEIOMIOMAS UTERINOS	4
Características anatomopatológicas	4
Localización	6
Origen	7
Factores de riesgo	10
Tratamientos	12
Tratamientos farmacológicos	12
Tratamientos quirúrgicos	13
Tratamientos alternativos	15
LEIOMIOMAS COMO CAUSAS DE INFERTILIDAD	17
Tipos de leiomiomas e infertilidad	17
Leiomiomas submucosos	18
Leiomiomas intramurales	18
LEIOMIOMAS Y REPRODUCCIÓN ASISTIDA	19
Leiomiomas submucosos	19
Leiomiomas intramurales	20
Leiomiomas subserosos	20
¿MEJORA LA MIOMECTOMÍA EL RESULTADO DE LA REPRODUCCIÓN ASISTIDA?	21
CONCLUSIONES	23
CONCLUSIONS	23
BIBLIOGRAFÍA	24

RESUMEN

Los leiomiomas uterinos son los tumores benignos más comunes en las mujeres con una alta prevalencia en pacientes con infertilidad. Se originan a partir de una sola célula de músculo liso del miometrio y presentan distintas localizaciones dentro de la pared uterina. Está aceptado que la relación anatómica del leiomioma con el miometrio y endometrio es un factor importante en la fertilidad. Según esta relación, los leiomiomas se clasifican fundamentalmente en tres tipos: submucoso, intramural y subseroso. Existe un extenso debate sobre el posible impacto de los leiomiomas en la infertilidad, sin embargo, si se excluyen todas las demás causas de disfunción reproductiva, son responsables del 2-3% de los casos, siendo los leiomiomas submucosos e intramurales, que distorsionan la cavidad uterina, los que tienen un efecto negativo en la infertilidad, mientras que los subserosos parecen no estar implicados en la misma. Por el momento la miomectomía parece ser el único procedimiento eficaz para aumentar la tasa de fertilidad en pacientes con leiomiomas sintomáticos, incluidas aquellas que se someten a procesos de fertilización in vitro. **Palabras clave:** leiomiomas uterinos, infertilidad, miometrio, endometrio, miomectomía, fertilización in vitro.

ABSTRACT

Uterine leiomyomas or fibroids are the most common benign tumors in women showing a high prevalence in patients with infertility. They arise from a single smooth muscle cell of the myometrium and display different locations inside the uterine wall. It's accepted that the anatomic relationship with the myometrium and endometrium is an important factor in fertility. According to this relationship, leiomyomas are classified in three types: submucosal, intramural and subserosal. There is an extensive debate about the possible impact of leiomyomas on infertility, however, when all other causes of reproductive dysfunction are excluded, fibroids may be responsible for 2–3% of cases, being submucosal and intramural leiomyomas, which distort the uterine cavity, those that have a negative effect on infertility while subserosal fibroids seems to not be involved in it. For the moment, myomectomy seems to be the only effective procedure to increase the fertility rate in patients with symptomatic leiomyomas, including those that undergo in vitro fertilization processes. **Key words:** uterine leiomyomas, infertility, myometrium, endometrium, myomectomy, in vitro fertilization.

INTRODUCCIÓN

Los leiomiomas uterinos también llamados miomas o fibromas uterinos, son los tumores uterinos benignos más comunes. Aunque su etiología permanece desconocida, se consideran tumores monoclonales que surgen de la mutación de una única célula del músculo liso del miometrio bajo el estímulo de factores de crecimiento, citoquinas y hormonas sexuales (Sozen y Arici, 2002). Están formados además, por grandes cantidades de matriz extracelular, que contiene colágeno, fibronectina y proteoglicanos (Parker, 2007). Ocurren en 20-40 % de las mujeres durante sus años reproductivos (Wallach y Vlahos, 2004). Los leiomiomas son sintomáticos en un 50% de los casos y los síntomas que se les pueden atribuir son: sangrado intenso y prolongado con las consecuentes anemias, dolor y presión en la pelvis, impacto desfavorable en la fertilidad y complicaciones obstétricas (Stewart, 2001; Kim y Shefton, 2012). Si bien existe un debate sobre si los leiomiomas causan infertilidad por sí mismos, o simplemente son un factor observado en casos de infertilidad (Khaund y Lumsden, 2008), es posible que sean los únicos responsables de este problema en el 2-3% de los casos (Buttram y Reiter, 1981; Siristatidis *et al.*, 2016). Los mecanismos por los cuales estos tumores benignos podrían dañar la función reproductiva, tanto en cuanto a la dificultad para concebir como la pérdida temprana del embarazo, siguen sin estar claros (Khaund y Lumsden, 2008); aunque son conocidos sus efectos adversos sobre la tasa de implantes o abortos espontáneos comparado con mujeres que no los presentan (Tinelli *et al.*, 2018).

La prevalencia de infertilidad en mujeres en edad reproductiva se estima que afecta a una de cada siete parejas en el mundo occidental y una de cada cuatro en países en vías de desarrollo (Mascarenhas *et al.*, 2012). Las enfermedades asociadas a la infertilidad pueden afectar a los dos sexos o ser específica de uno de ellos siendo los leiomiomas una de las patologías femeninas causantes de dicha infertilidad (Tabla 1).

<p>Ambos sexos</p> <p>Hipogonadismo hipogonadotrópico</p> <p>Hiperprolactinemia</p> <p>Discinesia ciliar</p> <p>Fibrosis quística</p> <p>Infecciones</p> <p>Enfermedades sistémicas</p> <p>Factores/enfermedades relacionados con el estilo de vida</p>
<p>Femenino</p> <p>Insuficiencia ovárica prematura</p> <p>Endometriosis</p> <p>Leiomiomas uterinos</p> <p>Pólipos endometriales</p>
<p>Masculino</p> <p>Insuficiencia testicular</p> <p>Discapacidad post-testicular</p>

Tabla 1. Enfermedades asociadas a la infertilidad. Modificada de Vander Borgh y Wyns (2018).

El riesgo de asociación de infertilidad con los leiomiomas es más evidente en mujeres en la década de los cuarenta, cuando las dos situaciones son más frecuentes, infertilidad y frecuencia de leiomiomas sintomáticos. Han sido publicados varios mecanismos posibles sobre cómo pueden afectar los leiomiomas a la fertilidad, distorsión anatómica de la cavidad uterina, contractilidad anormal, disminución del riego sanguíneo o alteración en la receptividad del endometrio (Siristatidis *et al.*, 2016). No obstante, siguen sin conocerse exactamente los mecanismos moleculares, el comportamiento del tumor durante la preñez o la técnica de extracción que permita mantener intacta la capacidad de un embarazo posterior.

OBJETIVOS

Ante la realidad de la alta frecuencia de leiomiomas en la población femenina, la cual aumenta con la edad, coincidiendo con la edad más tardía para tener hijos y las soluciones clínicas no demasiado evidentes, nos hemos planteado hacer una revisión bibliográfica sobre como los leiomiomas afectan al proceso de reproducción atendiendo a las características anatomopatológicas de los leiomiomas que pueden interferir con la fertilidad, así como a los procedimientos clínicos más eficaces para preservar la capacidad de gestar en mujeres con leiomiomas.

MÉTODOS

Se realizó una revisión exhaustiva sobre los leiomiomas uterinos y su implicación en el deterioro de la fertilidad utilizando las siguientes plataformas web: Google Scholar, PubMed y el punto Q. Se emplearon términos como: “uterine fibroids”, “uterine leiomyoma”, “myoma” en combinación con “infertility”, “fertility”, “assisted reproduction”. Las referencias de estos artículos se utilizaron para identificar nuevas fuentes. Se tuvieron en cuenta las publicaciones en inglés y en español. No hubo restricciones en el año de publicación.

LEIOMIOMAS UTERINOS

Características anatomopatológicas

Los leiomiomas son neoplasias benignas (Fig. 1a) compuestas de paquetes de células desordenadas de músculo liso embebidas en cantidades variables de matriz extracelular (Bulun, 2013) (Fig. 1b). La matriz extracelular presenta un incremento de sus componentes: colágeno, fibronectina, laminina y proteoglicanos, en relación con los encontrados en el miometrio (Parker, 2007).

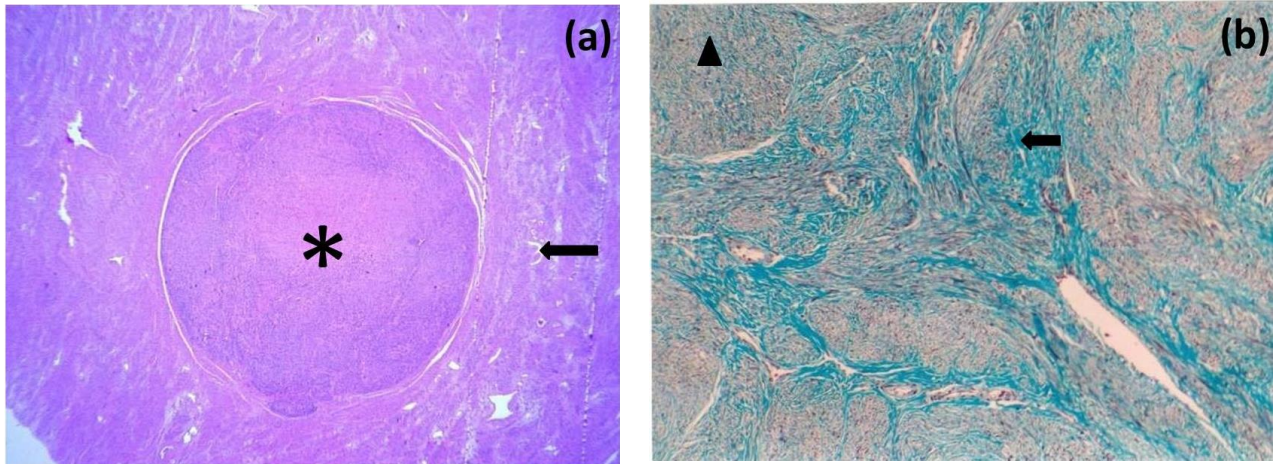
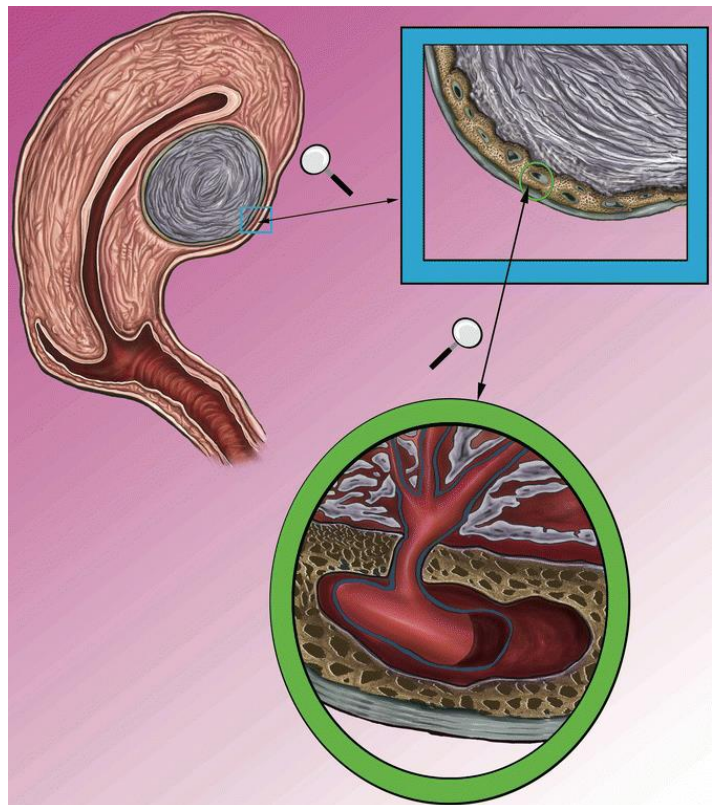


Figura 1. a) Leiomioma (asterisco) incluido en el miometrio (flecha); coloración hematoxilina-eosina. b) Músculo liso (triángulo) y matriz extracelular (flecha); coloración de Masson. Imágenes cedidas por el grupo de péptidos y señalización celular de la ULL.

El crecimiento del tumor causa una compresión sobre el miometrio que lo rodea produciéndose la formación de una especie de pseudocápsula constituida de tejido conjuntivo con abundante colágeno, nervios y vasos sanguíneos que continúa en el miometrio adyacente (Tinelli *et al.*, 2009) (Fig. 2). Esta estructura constituye una red vascular rica en neuropéptidos (Mettler *et al.*, 2011). Hay pocos datos sobre su posible participación en el desarrollo, crecimiento y la extracción de los leiomiomas uterinos, así como en la cicatrización uterina posterior a dicha extracción. Las características estructurales que presenta la pseudocápsula, sugieren que al eliminar los leiomiomas estas deben conservarse para preservar el miometrio y la anatomía uterina posquirúrgica (Malvasi *et al.*, 2012).

Figura 2. En la parte superior izquierda se representa la sección uterina con el leiomioma incluido en el miometrio; en el recuadro en aumento observamos la pseudocápsula. Y en el anillo inferior con más aumento se representa la pseudocápsula constituida por una red circundante de fibras de colágeno, neurofibras y vasos sanguíneos. Tomada de Tinelli y Malvasi (2015).



Localización

La localización de los leiomiomas en la cavidad uterina parece ser un factor más importante que el tamaño para determinar los síntomas de sangrado (Stewart, 2001) o problemas relacionados con la reproducción. Por otro lado, suelen no ser únicos, coexistiendo a menudo varios tumores en el útero produciendo deformación de la cavidad y de la pared uterina como se observa en la figura 3 (a y b). No existe un sistema de clasificación ampliamente aceptado y en la actualidad se clasifican según su relación anatómica con el miometrio y el endometrio, mientras que los parámetros adicionales como el tamaño o el número no se tienen en cuenta (Cook *et al.*, 2010). Con el objetivo de proporcionar una clasificación universal y más detallada, la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), propusieron la clasificación (Tabla 2) de los leiomiomas en 7 tipos, es decir, desde el tipo 0 donde el leiomioma submucoso se encuentra totalmente dentro de cavidad uterina hasta el tipo 7, el cual se encuentra unido a la serosa por un tallo (Munro *et al.*, 2011). Por motivos de simplicidad se suele emplear una clasificación más sencilla distinguiendo tres tipos de leiomiomas: submucoso, intramural y subseroso (Fig. 4).

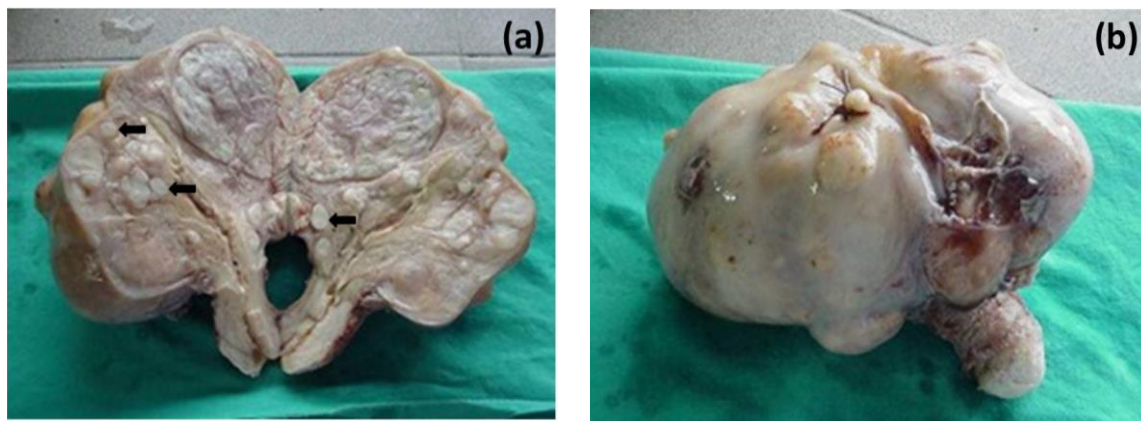


Figura 3. Útero poliomatoso. a) Visión interna donde se observan los leiomiomas (flechas) b) Visión externa donde se aprecia la deformidad. Imágenes cedidas por el grupo de péptidos y señalización celular de la ULL.

Submucoso	Pedunculado intracavitario	0
	<50% intramural	1
	≥50% intramural	2
Otros	En contacto con el endometrio; 100% intramural	3
	Intramural	4
	Subseroso ≥ 50% intramural	5
	Subseroso < 50% intramural	6
	Subseroso pedunculado	7

Tabla 2. Sistema de clasificación de leiomiomas FIGO.

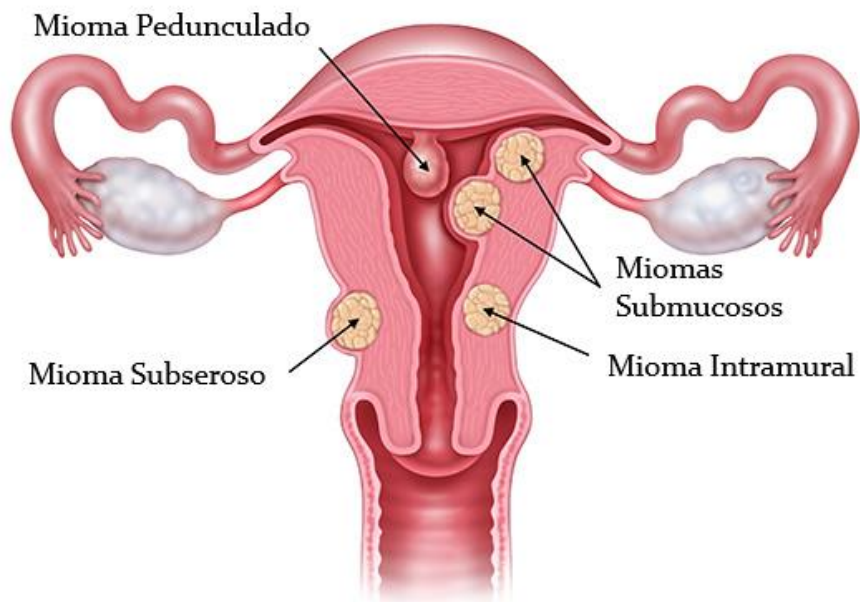


Figura 4. Localización de los diferentes tipos de leiomiomas. Modificada de <http://www.myosure.com/patients/what-should-i-know-about-fibroids-and-polyps>.

Origen

Como ya se ha mencionado anteriormente, aunque su etiología permanece desconocida se cree que los leiomiomas son de origen monoclonal y surgen a partir de una única célula miometrial después de cambios genéticos y epigenéticos. En la mayoría de los leiomiomas se ha encontrado una mutación en la subunidad 12 del complejo mediador

(MED 12) o en el gen AT-Hhook2 (HMGA2) del grupo de alta movilidad (Bulun, 2013; Mas *et al.*, 2014).

Recientes estudios han postulado diversas teorías acerca de la formación de los leiomiomas. Una de ellas propone la formación de los leiomiomas a partir de cambios en el patrón de expresión génica y función de las células madre miometriales, debido a anomalías genéticas o epigenéticas causadas por factores ambientales y a la exposición de las hormonas ováricas. Esto podría llevar a la proliferación de una población de células llamadas células iniciadoras de tumores, que derivarían en la formación del tumor (Santamaria *et al.*, 2018) (Fig. 5).

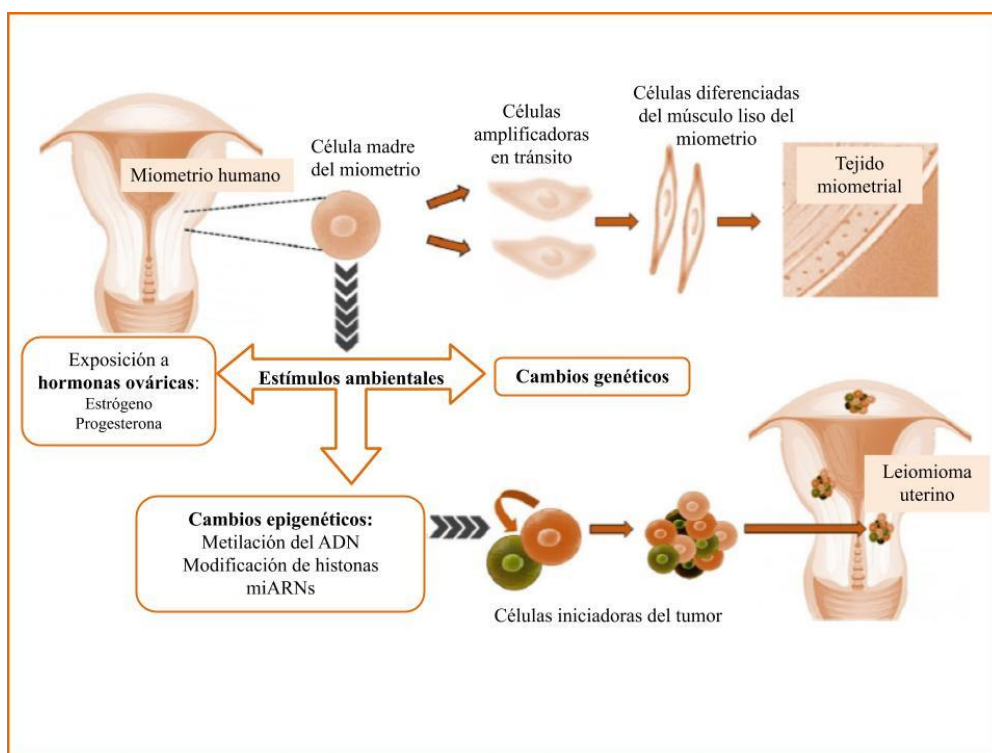


Figura 5. Teoría sobre la formación de leiomiomas uterinos. Modificada de Santamaria *et al.* (2018).

Por otro lado, también se sabe que la matriz extracelular (MEC) juega un papel importante en la formación de la estructura del leiomioma. Así, se ha propuesto la formación de los leiomiomas a partir de un proceso inflamatorio del miometrio, que podría ser causado por lesiones fisiológicas producidas a lo largo de la vida fértil, tanto por eventos reproductivos (ovulación, menstruación o implantación) como por otros factores que desemboquen en una inflamación crónica del útero (estímulos dañinos, estrés oxidativo...) (Wegienka, 2012). Esta inflamación puede ocurrir en presencia o no de cambios genéticos según Islam *et al.* (2017). Para estos autores los factores de crecimiento y citoquinas que se

producen en el sitio de la lesión, sumados a la acción de las hormonas esteroideas contribuyen a la activación y diferenciación de fibroblastos en miofibroblasto. Los miofibroblastos, en el proceso de inflamación, producen componentes de MEC para restaurar la homeostasis y posteriormente son eliminados por apoptosis. Puede ocurrir que durante la inflamación crónica los miofibroblastos resistan a la apoptosis y que continúen proliferando, así como, aumentando la cantidad de matriz extracelular lo que conduciría a la transformación fibrótica (Wynn, 2008). Una vez establecidos los leiomiomas promueven su propio crecimiento (Islam *et al.*, 2017) (Fig. 6).

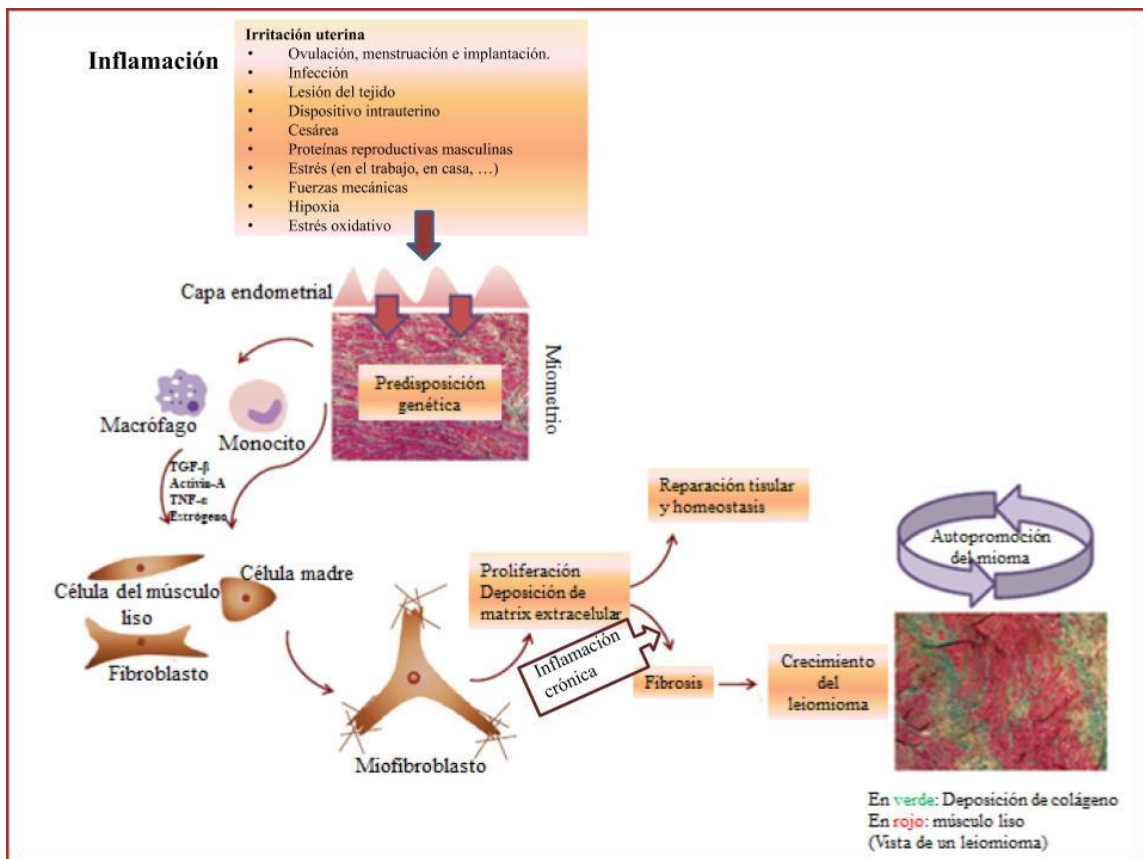


Figura 6. Teoría sobre la formación de leiomiomas uterinos. Modificada de Islam *et al.* (2017).

Varios autores (Orciani *et al.*, 2018), han sugerido una relación entre inflamación crónica del miometrio y leiomiomatosis uterina, infertilidad y problemas obstétricos. En la implantación del embrión, la zona de unión endometrio-miometrio parece jugar un papel clave debido al aporte de macrófagos y células *Natural Killer* por parte del miometrio, esenciales para el proceso de decidualización del endometrio (Sinclair *et al.*, 2011). Parece posible que los leiomiomas intramurales y submucosos causen fallos de implantación por interrumpir físicamente esta relación, endometrio-miometrio, además

de causar inflamación y alteración de los receptores esteroideos, como un aumento de los receptores de progesterona (Peters *et al.*, 2016).

Factores de riesgo

Estudios epidemiológicos han mostrado un número de factores de riesgo implicados en el desarrollo de leiomiomas (Fig. 7). La **raza** juega un papel importante en el desarrollo de leiomiomas. Los estudios muestran que esta patología es más frecuente en mujeres negras además, de tener una mayor probabilidad de ser más jóvenes en el momento del diagnóstico (33 años las mujeres negras frente a 36 años las blancas) (Baird *et al.*, 2003). El mecanismo por el que esto sucede permanece desconocido, aunque podría estar relacionado con las diferencias en los niveles de estrógeno, la dieta y la exposición a factores ambientales (Marshall *et al.*, 1997).

El incremento de la **edad** es un factor principal si tenemos en cuenta que la incidencia de leiomiomas a la edad de 35 años alcanza el 45% para las mujeres Caucásicas y el 60% para las mujeres Afroamericanas mientras que, a los 50 años, la incidencia alcanza el 70% para las Caucásicas y el 80% para las Afroamericanas (Baird *et al.*, 2003). Los leiomiomas alcanzan su máximo crecimiento en la década previa a la menopausia.

Los leiomiomas son tumores dependientes de **estrógenos**. Por lo que su crecimiento está claramente asociado a la exposición a estas hormonas. No se conocen casos previos a la menarquía y predeciblemente disminuyen su tamaño en condiciones hipoestrogénicas como la posterior menopausia (Wallach y Vlahos, 2004).

En relación con los estrógenos, uno de los factores de riesgo asociados a los leiomiomas son los **disruptores endocrinos**, sustancias químicas que imitan o interrumpen la acción de las hormonas naturales. Muchas de estas sustancias tienen efectos estrogénicos y pueden afectar a los resultados reproductivos por muchas vías, como la modulación de la biosíntesis, la señalización y el metabolismo hormonal o actuando como receptores de hormonas. Algunos de los disruptores endocrinos más comunes como el bisfenol A (BPA) y los ftalatos actúan sobre la proliferación de células leiomiomatosas (Othman *et al.*, 2016, Yu *et al.*, 2019).

El **índice de masa corporal (IMC)** está fuertemente relacionado con el riesgo de desarrollar leiomiomas uterinos. La obesidad aumenta el riesgo en un 21% por cada 10 kg aumentados (Ross, *et al.*, 1986). Shikora *et al.* (1991) informaron que el 50% de las

mujeres que acudían a un hospital con leiomiomas sintomáticos eran obesas. Se sugiere que esto sucede porque la obesidad confiere un estado hiperestrogénico relativo, que puede predisponer al crecimiento de leiomiomas.

Existe poca evidencia de la asociación con la **dieta**, pero se ha reportado que el consumo sustancial de carnes rojas y jamón, así como el consumo menos frecuente de vegetales verdes, fruta y pescado se asoció con un mayor riesgo relativo (Chiaffarino *et al.*, 1999).

Los factores protectores informados incluyen el **número de partos**. Además, algunos estudios han mostrado que tener uno o más embarazos que se extiendan de las 20 semanas disminuye la posibilidad de la formación de leiomiomas (Ross *et al.*, 1986; Parazzini *et al.*, 1988). Esta asociación puede ser debido a un efecto protector de la involución postparto del útero. Después del embarazo, el útero regresa al tamaño previo y existe la hipótesis de que los leiomiomas pequeños se eliminan durante este proceso de remodelación (Baird y Dunson, 2003). Como factor protector también encontramos el **uso de anticonceptivos orales**. El riesgo disminuyó consistentemente con el aumento de la duración del uso de anticonceptivos orales; alrededor de un 31% en las mujeres que los habían usado durante 10 años (Ross *et al.*, 1986) sin embargo, estudios realizados posteriormente, han mostrado que el uso de anticonceptivos orales aumenta el riesgo de desarrollar leiomiomas (Gao y Wang, 2018).

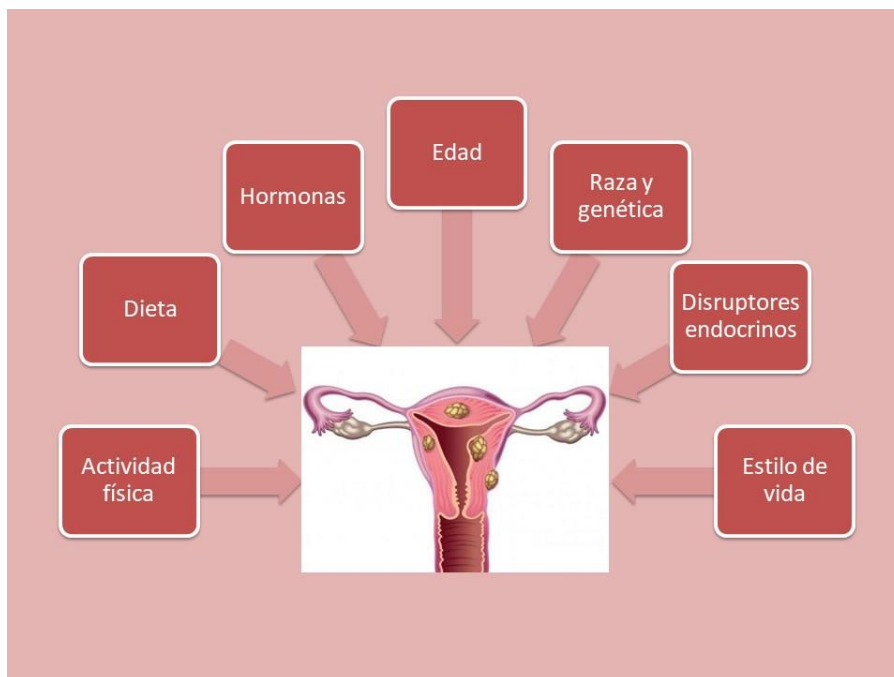


Figura 7. Factores de riesgo que afectan a la incidencia de leiomiomas. Modificada de Pavone *et al.* (2018).

Tratamientos

Son diversos los factores que determinan el tratamiento de los leiomiomas, entre ellos el tamaño y la ubicación, presentación de síntomas, la edad y los deseos reproductivos de la paciente e incluso la habilidad del cirujano (Stewart, 2001). Con respecto a los tratamientos posibles podemos diferenciar entre tratamientos farmacológicos, tratamientos quirúrgicos y tratamientos alternativos. La cirugía sigue siendo la terapia más frecuente para estos tumores.

Tratamientos farmacológicos

Dentro de su manejo farmacológico, los análogos del **factor liberador de gonadotropina (GnRh)** son los más conocidos y antiguamente empleados. Su uso es recomendado como tratamiento prequirúrgico, y en casos seleccionados de pacientes próximas a la menopausia (Murillo y Cano, 2013). Se acepta que el tratamiento con GnRh de los leiomiomas uterinos persigue el siguiente resultado: la disminución del volumen del leiomioma ligada a una disminución del volumen uterino y tratamiento de los síntomas (Golan, 1996). Su principal desventaja, sin embargo, radica en la reversibilidad del efecto al suspender el tratamiento, junto con amenorrea y los efectos secundarios asociados al hipogonadismo, tales como pérdida de masa ósea.

Lethaby *et al.* (2002) en una revisión sistemática con el uso de análogos de GnRh determinaron que se conseguía un aumento preoperatorio en los niveles de hemoglobina y el hematocrito, además de facilitar la posibilidad de realizar la posterior cirugía por una vía menos agresiva como la vaginal.

Otro fármaco utilizado son los **anticonceptivos orales (ACO)**. Su uso se limita al tratamiento de los síntomas como sangrado o dismenorrea y su efecto se basa en la supresión/regulación del ciclo menstrual (Reis *et al.*, 2016). La misma línea siguen los **dispositivos intrauterinos (DIU) liberadores de la hormona levonorgestrel**. De nuevo se emplean para el tratamiento de síntomas como sangrado o dismenorrea (Stewart *et al.*, 2001). Si bien está demostrado que estos dispositivos son eficaces en el tratamiento de sangrado uterino anormal, se han publicado estudios recientes sobre su efecto negativo en el tamaño del leiomioma y del útero, así como mayor incidencia de expulsión (Naki *et al.*, 2010).

Diversas son las conclusiones acerca de este método como tratamiento para la reducción del volumen de los leiomiomas, pudiendo sintetizar en que se emplean para el tratamiento de síntomas como sangrado o dismenorrea, mientras que pueden presentar distintos efectos sobre el tamaño del leiomioma (Senol *et al.*, 2015). En este sentido Grigorieva *et al.* (2003) reportaron que el uso de dispositivos intrauterinos resultaba en una reducción tanto del volumen del leiomioma como del volumen uterino. En la otra vertiente se encuentran los estudios realizados por Maruo *et al.* (2007) y Naki *et al.* (2010) cuyos resultados muestran que no siempre el uso de dispositivos liberadores de levonorgestrel contribuyen a una reducción en el volumen del leiomioma.

Recientemente, se han comenzado a evaluar como agentes terapéuticos los **moduladores selectivos del receptor de la progesterona**. Tienen un impacto directo en los leiomiomas, disminuyendo su tamaño y en el endometrio, reduciendo el sangrado anormal. Están pensados para modular las vías de señalización de la progesterona conocidas por desempeñar un papel clave en el desarrollo de leiomiomas uterinos (Bestel y Donnez, 2014; Bouchard, 2014; Kim y Shefton, 2012). Donnez *et al.* (2014) en investigaciones recientes han comprobado que el uso de acetato de ulipristal en pacientes con leiomiomas, controla el dolor y el sangrado además de disminuir el volumen del leiomioma. El éxito de este medicamento más allá de la disminución del volumen radica en el control sintomatológico con pocos efectos secundarios. Tras la introducción del acetato de ulipristal, ha disminuido el uso de los anteriormente nombrados análogos de GnRh como tratamiento frente a los sangrados, debido a los fuertes efectos secundarios que le acompañan (Chabbert-Buffet *et al.*, 2014). El uso del ulipristal fue suspendido cautelarmente por sus posibles implicaciones hepáticas, utilizándose actualmente de forma restringida (Donnez, 2018).

Tratamientos quirúrgicos

Tradicionalmente, los leiomiomas han sido la principal causa de **histerectomía** (Sparic *et al.*, 2016) (Fig. 8a) La extirpación del útero es una solución permanente frente al problema de los leiomiomas. Sin embargo, es inaceptable para mujeres que desean preservar su fertilidad o en algunos casos por razones psicológicas (El-Balat *et al.*, 2018). Las indicaciones para las que está recomendado el tratamiento quirúrgico se encuentran en la tabla 3. La elección del procedimiento adecuado dependerá entre otros factores, del juicio del ginecólogo, el tipo y tamaño de leiomioma y el deseo de tener hijos (Wallach y

Vlahos, 2004). Aparte de la técnica abierta o abdominal, la laparoscopia y la técnica vaginal son otras vías de acceso al útero portador de leiomiomas (Duhan y Sirohiwal, 2010).

- Sangrado uterino anormal que no responde a tratamientos conservadores
- Alto nivel de sospecha de malignidad
- Crecimiento después de la menopausia
- Infertilidad cuando hay distorsión de la cavidad endometrial u obstrucción de la trompa
- Pérdida recurrente del embarazo (con distorsión de la cavidad endometrial)
- Dolor o síntomas de presión (que interfieren con la calidad de vida)
- Síntomas del tracto urinario (frecuencia y/o obstrucción)
- Anemia ferropénica debido a las pérdidas sanguíneas

Tabla 3. Indicaciones para el manejo quirúrgico de leiomiomas uterinos. Modificada de Wallach y Vlahos, (2004).

Uno de los miedos a los que se enfrentan las mujeres que se van a someter a histerectomía es la pérdida de sexualidad y feminidad. Sin embargo, varias publicaciones recientes informan de la mejora en la calidad de vida de las pacientes que se han sometido a este procedimiento y concluyen que la histerectomía no influye negativamente en la sexualidad (Punushapai y Khampitak, 2006). Como todo proceso quirúrgico, la histerectomía no está exenta de complicaciones. Además de las distorsiones anatómicas del útero, existe el riesgo de producir daños a las estructuras adyacentes, como el tracto urinario o el intestino (Wallach y Vlahos, 2004).

Debido a que la histerectomía en algunos casos no es la alternativa que más se adapta a las pacientes, se emplea otro procedimiento quirúrgico llamado miomectomía.

La **miomectomía** (extirpación del leiomioma con conservación uterina) (Fig. 8 b y c) ha sido el procedimiento de elección para los leiomiomas sintomáticos en mujeres que desean preservar el útero y con ello, su fertilidad. Además, suele ser el procedimiento elegido para el tratamiento de un leiomioma pedunculado solitario (Wallach y Vlahos, 2004). La ubicación de los leiomiomas es el elemento más importante, ya que pueden interferir con el establecimiento o el mantenimiento del embarazo. Los leiomiomas submucosos están claramente implicados en la infertilidad y con su extirpación es

probable que la mejore (Pritts *et al.*, 2009). La miomectomía también se recomienda antes de la estimulación con gonadotropina necesaria para la fertilización *in vitro* y en pacientes con leiomiomas grandes que pueden interferir con la accesibilidad de los ovarios durante la recuperación de los ovocitos (Wallach y Vlahos, 2004). En este caso las formas de abordar la cirugía son por vía abdominal, laparoscópica o histeroscópica.

Tratamientos alternativos

Existen otros tratamientos con enfoques novedosos y menos invasivos como la **embolización de las arterias uterinas (EAU)** (Fig. 8d). Este tratamiento fue descrito por primera vez en 1995. Su principio se basa en limitar el crecimiento de los leiomiomas e incluso reducir su volumen limitando el riego sanguíneo a los leiomiomas. El material de embolización, generalmente partículas de alcohol de polivinilo, se pasa a través de un catéter transarterial guiado por fluoroscopia insertado en la arteria femoral común para ocluir las arterias que abastecen a los leiomiomas (Pelage *et al.*, 1999). Este puede ser un tratamiento alternativo a caballo entre el tratamiento farmacológico y el tratamiento quirúrgico.

Uno de los métodos más recientes y por lo tanto menos conocidos son los **ultrasonidos focalizados guiados por resonancia magnética (MRgFUS)** (Fig. 8e) es una tecnología que se basa en la escisión por calor de leiomiomas de una manera no invasiva. Esto ocurre debido a que las ondas de los ultrasonidos al propagarse a través del cuerpo producen vibraciones que calientan los tejidos; cuando esta energía se concentra en un punto se produce un aumento de la temperatura que conduce a la necrosis del tejido (Al Hilli y Stewart, 2010).

La **oclusión vaginal de las arterias uterinas** (Fig. 8f) es un método menos conocido que se basa en la oclusión de las arterias uterinas con un dispositivo similar a una pinza que permanece en el lugar durante 6h conduciendo a la isquemia del leiomioma (Hald *et al.*, 2004). En un estudio realizado por Vilos *et al.* (2006), el volumen del leiomioma disminuye, así como los síntomas de sangrado.

Llegados a este punto cabe plantearse la siguiente cuestión. Ante la existencia de tal variedad de tratamientos, ¿por qué prevalece la intervención quirúrgica como método elegido en el tratamiento de leiomiomas?

A pesar de disponer de nuevas opciones de tratamiento el problema continúa no resuelto. Las nuevas técnicas, si bien son menos invasivas, son menos utilizadas debido a las limitaciones que presentan. Así, por ejemplo, el método de embolización, por un lado presenta ventajas a corto plazo, como menor pérdida sanguínea, estancia más corta en el hospital o más rápido reestablecimiento de las actividades cotidianas, pero a medio o largo plazo los resultados son los mismos, con el agravante de que las pacientes sometidas a embolización muestran tasas más altas de reintervención, por lo que los procedimientos quirúrgicos siguen siendo el método de elección preferente (Van der Kooiji *et al.*, 2011). Las principales limitaciones con respecto a la elección de los ultrasonidos guiados por resonancia magnética recaen en que puede verse comprometida la futura fertilidad además del coste económico superior frente a los procedimientos quirúrgicos. (Donnez y Dolmans, 2016).

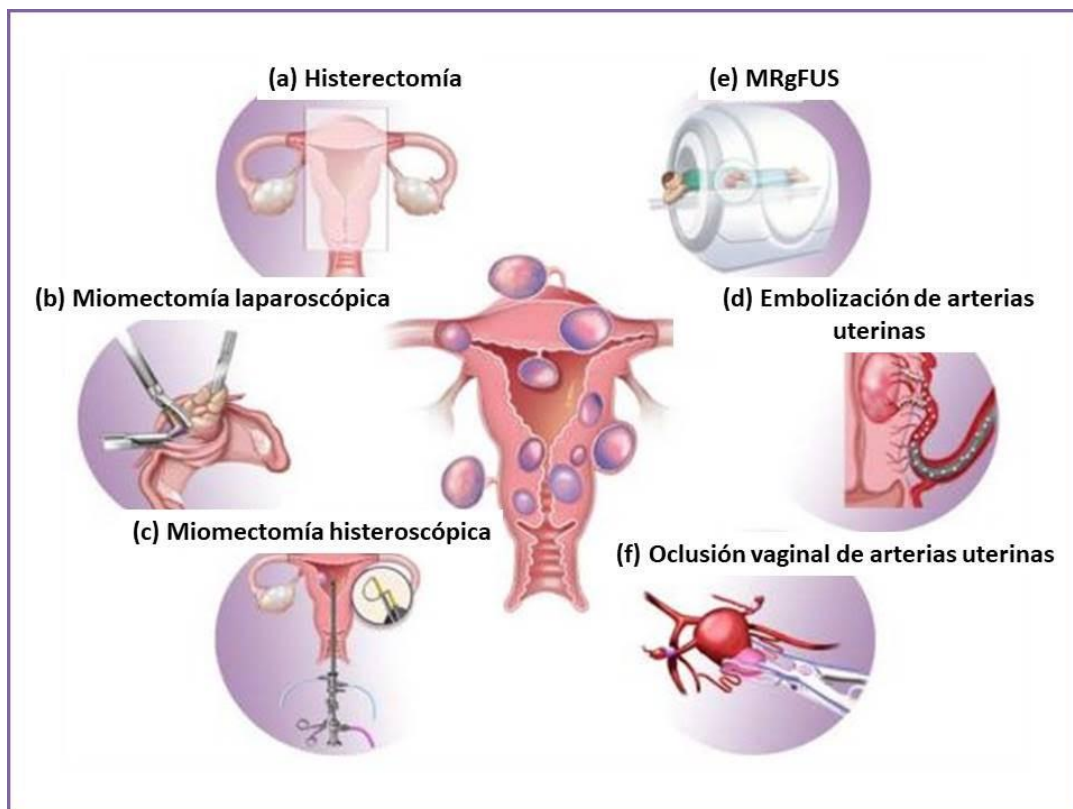


Figura 8. Tratamientos. Modificada de Donnez y Dolmans (2016).

LEIOMIOMAS COMO CAUSAS DE INFERTILIDAD

Se sabe que los leiomiomas están presentes con más frecuencia en mujeres con antecedentes de infertilidad (Khaund y Lumsden, 2008). Si se excluyen todas las demás causas de disfunción reproductiva es posible que sean responsables del 2 a 3% de los casos de infertilidad (Buttram y Reiter, 1981).

Son muchos los estudios publicados que correlacionan los leiomiomas uterinos con la infertilidad, sin embargo, los mecanismos por los que los leiomiomas afectan a la función reproductiva no están del todo claros. Transporte deficiente de gametos o implantación de embriones, inflamación endometrial crónica, distorsión anatómica de la cavidad endometrial, deterioro del suministro de sangre endometrial, mayor contractilidad uterina o un medio hormonal anormal son algunos de los posibles mecanismos (Khaund y Lumsden, 2008; Donnez y Dolmans, 2016). La mayoría de las mujeres con leiomiomas tendrán embarazos sin complicaciones, sin embargo, es importante señalar que los leiomiomas están asociados con una serie de resultados adversos antes y durante el embarazo, como menores tasas de implantación, dolor, parto prematuro, desprendimiento de la placenta y hemorragias postparto (Cook *et al.*, 2010). Bulletti *et al.* (1999) afirmaron en su estudio sobre el papel de los leiomiomas en la infertilidad, que las pacientes infértiles con leiomiomas que no se sometían a cirugía tenían menores tasas de nacimientos, y por lo tanto embarazos, (11%) que las pacientes infértiles sin leiomiomas (25%). Posteriormente Somigliana *et al.* (2007) en su revisión comentaron que la relación entre leiomiomas e infertilidad se ve apoyada por dos evidencias clínicas. La primera, en los ciclos de fertilización in vitro (FIV), la tasa de parto se reduce en pacientes con leiomiomas, pero no lo hace en aquellos que se han sometido a miomectomía. En segundo lugar, el tratamiento quirúrgico parece aumentar la tasa de embarazo.

Tipos de leiomiomas e infertilidad

Es aceptado que la localización anatómica del leiomioma es un factor importante en la infertilidad. Destacando los submucosos, intramurales y subserosos en orden decreciente de importancia (Bajekal y Li, 2000).

Leiomiomas submucosos

Cualquier pequeño fallo en el proceso de implantación puede derivar en infertilidad o pérdida temprana del embarazo. Los leiomiomas submucosos producen una respuesta de decidualización con una disminución en la liberación de citoquinas críticas para la implantación, como el factor inhibidor de la leucemia (LIF) y las moléculas de adhesión celular. Además, pueden alterar la expresión de genes que son cruciales para la implantación, como la glicodelina o el receptor tipo II de la proteína morfogenética ósea (BMP2) (Lisiecki *et al.*, 2017). También son importantes para la implantación los factores de transcripción conocidos como genes homeobox – homeobox A10 (HOXA10) homeobox A11 (HOXA11) que se expresan en el sistema reproductor femenino (Dey *et al.*, 2004). La expresión de HOXA10 es menor en el endometrio de mujeres con leiomiomas submucosos. Esta disminución es más significativa en el endometrio que recubre el leiomioma, pero también está presente en otros puntos de la cavidad endometrial (Rackow y Taylor, 2010).

Leiomiomas intramurales

Existe cierta controversia en la relación de los leiomiomas intramurales con la infertilidad. Mientras algunos estudios han demostrado que existe una disminución de la expresión de HOXA-10 durante la ventana de implantación, así como menores niveles de E-cadherinas, en mujeres con leiomiomas intramurales (Makker *et al.*, 2017). Por el contrario, otro estudio realizado en España muestra que los leiomiomas intramurales sin distorsión de la cavidad endometrial alteran la expresión de algunos genes, pero los implicados en la implantación no se ven afectados (Horcajadas *et al.*, 2008). Otras evidencias sugieren que los leiomiomas subserosos e intramurales ≤ 4 cm no tienen influencia en la fertilidad mientras que los intramurales > 4 cm se asociaban con menores tasas de embarazo (Oliveira *et al.*, 2004). Esta cuestión es apoyada por Pritts *et al.* (2009). En su metaanálisis estos autores concluyeron que las mujeres con leiomiomas subserosos no tuvieron diferencias en sus resultados de fertilidad en comparación con mujeres infértiles sin leiomiomas. Mientras que la fertilidad parece verse reducida en mujeres con leiomiomas intramurales cuando se comparan con mujeres sin tales tumores.

Otra cuestión importante es cómo el tamaño de un leiomioma se asocia con el efecto dañino en las funciones endometriales. Pritts *et al.* (2009) investigaron este problema y no encontraron ninguna conexión entre el tamaño o número de leiomiomas y la función

endometrial. Esta afirmación se ve apoyada por otro estudio realizado un año antes (Horcajadas *et al.*, 2008).

LEIOMIOMAS Y REPRODUCCIÓN ASISTIDA

Como ya hemos visto los informes publicados sobre el efecto de los leiomiomas en la reproducción son confusos. Los tratamientos de reproducción asistida ofrecen ventajas únicas en el análisis de los efectos de los leiomiomas en la fertilidad, ya que la naturaleza controlada de los procedimientos ayuda a mitigar los efectos de confusión que los rodean (Ezzati *et al.*, 2009). Sin embargo, estudios realizados hasta ahora siguen mostrando discordancias debido a los distintos métodos de inclusión de las muestras (Saridoğan y Saridoğan, 2019). La técnica de reproducción asistida más utilizada en clínica reproductiva es la fertilización in vitro (FIV), que se basa en la fecundación del óvulo y espermatozoide en el laboratorio. La fecundación puede ser convencional o mediante inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI).

Los leiomiomas submucosos y los leiomiomas intramurales que distorsionan la cavidad uterina tienen un efecto negativo en los resultados de reproducción asistida (Bajekal y Li, 2000). Sin embargo, no se observa diferencia en cuanto a tasa de implantación o tasa de embarazo entre pacientes con leiomiomas que no distorsionan la cavidad uterina (intramurales y subserosos) y pacientes sin estos tumores (Klatsky *et al.*, 2006).

Leiomiomas submucosos

Existe un acuerdo general sobre que los leiomiomas submucosos tienen un impacto negativo en la fertilidad. Eldar-Geva *et al.* (1998) en su estudio retrospectivo sobre los efectos de los leiomiomas submucosos, intramurales y subserosos en el resultado de tratamientos de reproducción asistida observaron que la tasa de embarazo e implantación era significativamente más bajas en los grupos de pacientes con leiomiomas submucosos comparado con pacientes sin leiomiomas, incluso cuando no había deformación de la cavidad. De igual forma, Benecke *et al.* (2005) y Gianaroli *et al.* (2005), en revisiones realizadas, encontraron que había una tasa de implantación y embarazo significativamente más bajo en pacientes con leiomiomas submucosos en comparación con el grupo control sin tumores.

Leiomiomas intramurales

El impacto de los leiomiomas intramurales en los resultados de tratamientos de reproducción asistida ha sido objeto de debate. Al igual que los submucosos, aquellos que distorsionan la cavidad uterina tienen un impacto adverso en los resultados reproductivos (Donnez y Jadoul, 2002).

En un estudio realizado por Stovall *et al.* (1998) los resultados mostraron que, de los 91 ciclos de reproducción asistida del grupo de pacientes con leiomiomas intramurales o subserosos, el 37% resultaban en embarazo y el 33% llegaba al parto. Mientras que en el grupo control de mujeres sin miomas obtenían un 53% de embarazos de los cuales 48% terminaban en partos.

En un estudio prospectivo realizado por Khalaf *et al.* (2006) concluyeron que los leiomiomas intramurales pequeños reducen la tasa de embarazo en cada ciclo de FIV/ICSI un 40%, la tasa acumulada de embarazo en curso un 45% y la tasa de nacimientos vivos un 49%. Estos hallazgos concuerdan con el estudio prospectivo realizado por Hart *et al.* (2001) en el que concluyeron que la presencia de un leiomioma intramural reduce a la mitad la posibilidad de un embarazo después de un tratamiento de reproducción asistida. Los resultados se complementan con los de otro estudio prospectivo realizado por Check *et al.* (2002) en el que se afirmó que los leiomiomas intramurales pequeños pueden afectar negativamente al resultado de FIV.

En otro estudio retrospectivo realizado por Yan *et al.* (2018) se hallan coincidencias con los anteriores. Sus resultados sugieren que los leiomiomas intramurales ejercen un impacto negativo en las tasas de implantación, de embarazo clínico y de nacimientos vivos en pacientes sometidos a FIV-ICSI, pero no aumentan significativamente la tasa de aborto.

Leiomiomas subserosos

La evidencia respecto a los leiomiomas subserosos es consistente. Diversos estudios revisados muestran que las tasas de embarazo e implantación no se ven afectadas por la presencia de leiomiomas subserosos con respecto a las pacientes sin leiomiomas (Eldar-Geva *et al.*, 1998; Oliveira *et al.*, 2004). Hay evidencia suficiente para demostrar que los leiomiomas subserosos no afectan negativamente al embarazo clínico o mantenimiento

con tratamientos de reproducción asistida, pero pueden influir en el parto (Levy *et al.*, 2012).

¿MEJORA LA MIOMECTOMÍA EL RESULTADO DE LA REPRODUCCIÓN ASISTIDA?

A pesar de la magnitud de este problema clínico, pocos estudios han examinado el efecto de la miomectomía en los resultados de reproducción asistida. Cuando una paciente desea someterse a estas técnicas surgen dudas sobre qué leiomiomas deben tratarse y cómo debe hacerse (Ezzati *et al.*, 2009).

En los primeros estudios que analizaban este tema se tomó como referencia que debían someterse al procedimiento quirúrgico las pacientes con leiomiomas con tamaño superior a 7 cm y aquellos que distorsionan la cavidad uterina (Ramzy *et al.*, 1998).

Posteriormente en un estudio retrospectivo realizado por Oliveira *et al.* (2004) los autores concluyeron que no existe correlación entre la localización y los resultados de FIV-ICSI. Las pacientes con leiomiomas subserosos e intramurales < 4cm tienen resultados similares tras el tratamiento que los grupos de control. Sin embargo, las pacientes con leiomiomas intramurales > 4 cm tienen menores tasas de embarazos que las pacientes con estos mismos leiomiomas \leq 4 cm. Un año más tarde en otro estudio retrospectivo demuestran que las pacientes que se sometían a una miomectomía antes de los ciclos de reproducción asistida obtenían resultados similares al control en cuanto a embarazo e implantación (Surrey *et al.*, 2005). Otro estudio consecutivo coincidía en que los leiomiomas de menos de 4 cm no necesitan interferencia pues no suponen una amenaza para el embarazo tras la FIV (Vimercati *et al.*, 2007).

Bulletti *et al.* (2004) observaron que en las pacientes que se sometieron a la extirpación quirúrgica para eliminar los leiomiomas antes de FIV, la tasa de embarazo fue de un 33% frente a un 15% los que no lo hicieron. Además, el porcentaje de embarazos que llegaba a término fluctuaba entre un 25% en aquellas que se sometieron a miomectomía frente a un 12% las pacientes que no lo hicieron.

Casini *et al.* (2006) en su estudio en el que participaban 181 personas con una combinación de leiomiomas submucosos, intramurales y subserosos. 92 de ellas fueron sometidas a tratamiento quirúrgico, encontraron que la miomectomía dio lugar a una tasa de embarazo significativamente más alta que las que no lo recibieron, aunque nuevamente

se observa que las diferencias fueron estadísticamente significativas solo en el caso de leiomiomas submucosos o intramurales-submucosos.

Pritts *et al.* (2009) demostraron que, en comparación con mujeres infértiles con leiomiomas in situ la miomectomía mejoró la tasa de embarazo clínico. Cuando el grupo control eran mujeres infértiles sin leiomiomas, la miomectomía normalizó las tasas en comparación con el grupo control.

La mayoría de los trabajos respecto a este tema coinciden en que los leiomiomas submucosos o intramurales que distorsionan la cavidad uterina, los leiomiomas >4 cm y los leiomiomas múltiples son indicaciones para considerar la intervención quirúrgica en mujeres que desean el embarazo. Y por el contrario no la recomiendan antes de la reproducción asistida en pacientes con leiomiomas asintomáticos que no distorsionan la cavidad endometrial ni causan sangrado uterino anormal (Klatsky *et al.*, 2006). Por otro lado, de esta revisión se extrae que el conocimiento sobre el efecto real de los leiomiomas y su relación con la infertilidad y sus tratamientos es limitado. A pesar de que existe una amplia bibliografía en torno a la relación de los leiomiomas y la infertilidad, la diversidad de muestras y variables estudiadas en las distintas investigaciones hace que no se puedan unificar muchos de los resultados. Por otro lado, más investigación sobre el desarrollo de leiomiomas facilitaría su prevención o su tratamiento previo a la gestación.

CONCLUSIONES

1. Los leiomiomas submucosos sin excepción de tamaño y los intramurales > 4 cm tienen un impacto negativo en la fertilidad y los resultados de tratamientos de reproducción asistida, no siendo así en el caso de los leiomiomas subserosos.
2. A pesar de la existencia de nuevas técnicas menos invasivas, la miomectomía sigue siendo el único procedimiento eficaz para aumentar la tasa de fertilidad en pacientes con leiomiomas sintomáticos, incluidas aquellas que se someten a procesos de fertilización in vitro.
3. Por otro lado, la miomectomía no es una técnica recomendada en leiomiomas asintomáticos que no distorsionan la cavidad endometrial.

CONCLUSIONS

1. The submucosal leiomyomas without exception of size and intramurals > 4cm have a negative impact on fertility and the results of assisted reproduction treatments, not being the case of subserosal leiomyomas.
2. Despite the existence of new techniques that are less invasive, myomectomy is still the only effective procedure to increase the fertility rate in patients with symptomatic leiomyomas, including those that undergo in vitro fertilization procedures.
3. On the other hand, myomectomy isn't a recommended technique in asymptomatic leiomyomas that do not distort the endometrial cavity.

BIBLIOGRAFÍA

1. Al Hilli, M. M., & Stewart, E. A. (2010). Magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery. In *Seminars in reproductive medicine*, 28 (3) 242-249. Thieme Medical Publishers.
2. Baird, D. D., & Dunson, D. B. (2003). Why is parity protective for uterine fibroids?. *Epidemiology*, 14(2), 247-250.
3. Baird, D. D., Dunson, D. B., Hill, M. C., Cousins, D., & Schectman, J. M. (2003). High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. *American journal of obstetrics and gynecology*, 188(1), 100-107.
4. Bajekal, N., & Li, T. C. (2000). Fibroids, infertility and pregnancy wastage. *Human Reproduction Update*, 6(6), 614-620.
5. Benecke, C., Kruger, T. F., Siebert, T. I., Van der Merwe, J. P., & Steyn, D. W. (2005). Effect of fibroids on fertility in patients undergoing assisted reproduction. *Gynecologic and obstetric investigation*, 59(4), 225-230.
6. Bestel, E., Donnez, J. (2014). The potential of selective progesterone receptor modulators for the treatment of uterine fibroids. *Expert. Review of endocrinology & metabolism*, 9(1), 79-92.
7. Bouchard, P. (2014). Selective progesterone receptor modulators: A class with multiple actions and applications in reproductive endocrinology, and gynecology. *Gynecological Endocrinology*, 30(10), 683-684.
8. Bulletti, C., De Ziegler, D., Polli, V., & Flamigni, C. (1999). The role of leiomyomas in infertility. *The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists*, 6(4), 441-445.
9. Bulletti, C., De Ziegler, D., Setti, P. L., Cicinelli, E., Polli, V., & Stefanetti, M., & Stefanetti, M. (2004). Myomas, pregnancy outcome, and in vitro fertilization. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1034(1), 84-92.
10. Bulun, S. E. (2013). Uterine fibroids. *New England Journal of Medicine*, 369(14), 1344-1355.
11. Buttram Jr, V. C., & Reiter, R. C. (1981). Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology, and management. *Fertility and sterility*, 36(4), 433.
12. Casini, M. L., Rossi, F., Agostini, R., & Unfer, V. (2006). Effects of the position of fibroids on fertility. *Gynecological endocrinology*, 22(2), 106-109.
13. Chabbert-Buffet, N., Esber, N., & Bouchard, P. (2014). Fibroid growth and medical options for treatment. *Fertility and sterility*, 102(3), 630-639.
14. Check, J. H., Choe, J. K., Lee, G., & Diatterich, C. (2002). The effect on IVF outcome of small intramural fibroids not compressing the uterine cavity as determined by a prospective matched control study. *Human Reproduction*, 17(5), 1244-1248.
15. Chiaffarino, F., Parazzini, F., La Vecchia, C., Chatenoud, L., Di Cintio, E., & Marsico, S. (1999). Diet and uterine myomas. *Obstetrics & Gynecology*, 94(3), 395-398.
16. Cook, H., Ezzati, M., Segars, J. H., & McCarthy, D. (2010). The impact of uterine leiomyomas on reproductive outcomes. *Minerva ginecologica*, 62(3), 225.
17. Dey, S. K., Lim, H., Das, S. K., Reese, J., Paria, B. C., Daikoku, T., & Wang, H. (2004). Molecular cues to implantation. *Endocrine reviews*, 25(3), 341-373.
18. Donnez, J. (2018). Liver injury and ulipristal acetate: an overstated tragedy?. *Fertility and sterility*, 110(4), 593-595.
19. Donnez, J., & Dolmans, M. M. (2016). Uterine fibroid management: from the present to the future. *Human Reproduction Update*, 22(6), 665-686.
20. Donnez, J., & Jadoul, P. (2002). What are the implications of myomas on fertility? A need for a debate?. *Human reproduction*, 17(6), 1424-1430.
21. Donnez, J., Vázquez, F., Tomaszewski, J., Nouri, K., Bouchard, P., Fauser, B. C., ... & Osterloh, I. (2014). Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertility and sterility*, 101(6), 1565-1573.
22. Duhan, N., & Sirohiwal, D. (2010). Uterine myomas revisited. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 152(2), 119-125.
23. El-Balat, A., DeWilde, R. L., Schmeil, I., Tahmasbi-Rad, M., Bogdanyova, S., Fathi, A., & Becker, S. (2018). Modern Myoma Treatment in the Last 20 Years: A Review of the Literature. *BioMed research international*, 2018.
24. Eldar-Geva, T., Meagher, S., Healy, D. L., MacLachlan, V., Breheny, S., & Wood, C. (1998). Effect of intramural, subserosal, and submucosal uterine fibroids on the outcome of assisted reproductive technology treatment. *Fertility and sterility*, 70(4), 687-691.
25. Ezzati, M., Norian, J. M., & Segars, J. H. (2009). Management of uterine fibroids in the patient pursuing assisted reproductive technologies. *Women's Health*, 5(4), 413-421.

26. Gao, M., & Wang, H. (2018). Frequent milk and soybean consumption are high risks for uterine leiomyoma: A prospective cohort study. *Medicine*, 97(41).
27. Gianaroli, L., Gordts, S., D'Angelo, A., Magli, M. C., Brosens, I., Cetera, C., ... & Ferraretti, A. P. (2005). Effect of inner myometrium fibroid on reproductive outcome after IVF. *Reproductive biomedicine online*, 10(4), 473-477.
28. Golan, A. (1996). GnRH analogues in the treatment of uterine fibroids. *Human reproduction*, 11(3), 33-41.
29. Grigorieva, V., Chen-Mok, M., Tarasova, M., & Mikhailov, A. (2003). Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine system to treat bleeding related to uterine leiomyomas. *Fertility and sterility*, 79(5), 1194-1198.
30. Hald, K., Langebrekke, A., Kløw, N. E., Noreng, H. J., Berge, A. B., & Istre, O. (2004). Laparoscopic occlusion of uterine vessels for the treatment of symptomatic fibroids: initial experience and comparison to uterine artery embolization. *American journal of obstetrics and gynecology*, 190(1), 37-43.
31. Hart, R., Khalaf, Y., Yeong, C. T., Seed, P., Taylor, A., & Braude, P. (2001). A prospective controlled study of the effect of intramural uterine fibroids on the outcome of assisted conception. *Human reproduction*, 16(11), 2411-2417.
32. Horcajadas, J. A., Goyri, E., Higón, M. A., Martínez-Conejero, J. A., Gambadauro, P., García, G., ... & Pellicer, A. (2008). Endometrial receptivity and implantation are not affected by the presence of uterine intramural leiomyomas: a clinical and functional genomics analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93(9), 3490-3498.
33. Islam, M. S., Ciavattini, A., Petraglia, F., Castellucci, M., & Ciarmela, P. (2017). Extracellular matrix in uterine leiomyoma pathogenesis: a potential target for future therapeutics. *Human reproduction update*, 24(1), 59-85.
34. Khalaf, Y., Ross, C., El-Toukhy, T., Hart, R., Seed, P., & Braude, P. (2006). The effect of small intramural uterine fibroids on the cumulative outcome of assisted conception. *Human Reproduction*, 21(10), 2640-2644.
35. Khaund, A., & Lumsden, M. A. (2008). Impact of fibroids on reproductive function. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*, 22(4), 749-760.
36. 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.
37. Klatsky, P. C., Lane, D. E., Ryan, I. P., & Fujimoto, V. Y. (2006). The effect of fibroids without cavity involvement on ART outcomes independent of ovarian age. *Human Reproduction*, 22(2), 521-526.
38. 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. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 109(10), 1097-1108.
39. Levy, G., Hill, M. J., Beall, S., Zarek, S. M., Segars, J. H., & Catherino, W. H. (2012). Leiomyoma: genetics, assisted reproduction, pregnancy and therapeutic advances. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 29(8), 703-712.
40. Lisiecki, M., Paszkowski, M., & Woźniak, S. (2017). Fertility impairment associated with uterine fibroids—a review of literature. *Przegląd menopauzalny= Menopause review*, 16(4), 137.
41. Makker, A., Goel, M. M., Nigam, D., Bhatia, V., Mahdi, A. A., Das, V., & Pandey, A. (2017). Endometrial expression of homeobox genes and cell adhesion molecules in infertile women with intramural fibroids during window of implantation. *Reproductive Sciences*, 24(3), 435-444.
42. Malvasi, A., Cavallotti, C., Morroni, M., Lorenzi, T., Dell'Edera, D., Nicolardi, G., & Tinelli, A. (2012). Uterine fibroid pseudocapsule studied by transmission electron microscopy. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 162(2), 187-191.
43. Marshall, L. M., Spiegelman, D., Barbieri, R. L., Goldman, M. B., Manson, J. E., Colditz, G. A., ... & Hunter, D. J. (1997). Variation in the incidence of uterine leiomyoma among premenopausal women by age and race. *Obstetrics & Gynecology*, 90(6), 967-973.
44. Maruo, T., Ohara, N., Matsuo, H., Xu, Q., Chen, W., Sitruk-Ware, R., & Johansson, E. D. (2007). Effects of levonorgestrel-releasing IUS and progesterone receptor modulator PRM CDB-2914 on uterine leiomyomas. *Contraception*, 75(6), S99-S103.
45. Mas, A., Cervello, I., Fernandez-Alvarez, A., Faus, A., Díaz, A., Burgués, O., ... & Simón, C. (2014). Overexpression of the truncated form of High Mobility Group A proteins (HMGA2) in human myometrial cells induces leiomyoma-like tissue formation. *MHR: Basic science of reproductive medicine*, 21(4), 330-338.

46. Mascarenhas, M. N., Flaxman, S. R., Boerma, T., Vanderpoel, S., & Stevens, G. A. (2012). National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. *PLoS medicine*, 9(12), e1001356.
47. Mettler, L., Tinelli, A., Hurst, B. S., Teigland, C. M., Sammur, W., Dell'edera, D., ... & Malvasi, A. (2011). Neurovascular bundle in fibroid pseudocapsule and its neuroendocrinologic implications. *Expert review of endocrinology & metabolism*, 6(5), 715-722.
48. Munro, M. G., Critchley, H. O., Broder, M. S., & Fraser, I. S. (2011). FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 113(1), 3-13.
49. Murillo, E. O., & Cano, A. (2013). Análogos de la GnRH en el tratamiento de los miomas. *Medicina Clínica*, 141(1), 35-39.
50. Naki, M. M., Tekcan, C., Ozcan, N., & Cebi, M. (2010). Levonorgestrel-releasing intrauterine device insertion ameliorates leiomyoma-dependent menorrhagia among women of reproductive age without a significant regression in the uterine and leiomyoma volumes. *Fertility and sterility*, 94(1), 371-374.
51. Oliveira, F. G., Abdelmassih, V. G., Diamond, M. P., Dozortsev, D., Melo, N. R., & Abdelmassih, R. (2004). Impact of subserosal and intramural uterine fibroids that do not distort the endometrial cavity on the outcome of in vitro fertilization–intracytoplasmic sperm injection. *Fertility and sterility*, 81(3), 582-587.
52. Orciani, M., Caffarini, M., Biagini, A., Lucarini, G., Delli Carpini, G., Berretta, A., ... & Ciavattini, A. (2018). Chronic inflammation may enhance leiomyoma development by the involvement of progenitor cells. *Stem cells international*, 2018.
53. Othman, E. R., Al-Adly, D. M., Elgamal, D. A., Ghandour, N., & El-Sharkawy, S. (2016). Bisphenol A concentrates preferentially in human uterine leiomyoma and induces proliferation in rat myometrium. *Reproductive Sciences*, 23(4), 508-514.
54. Parazzini, F., La, C. V., Negri, E., Cecchetti, G., & Fedele, L. (1988). Epidemiologic characteristics of women with uterine fibroids: a case-control study. *Obstetrics and gynecology*, 72(6), 853-857.
55. Parker, W. H. (2007). Etiology, symptomatology, and diagnosis of uterine myomas. *Fertility and sterility*, 87(4), 725-736.
56. Pavone, D., Clemenza, S., Sorbi, F., Fambrini, M., & Petraglia, F. (2018). Epidemiology and risk factors of uterine fibroids. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 46, 3-11.
57. Pelage, J. P., Soyer, P., Le Dref, O., Dahan, H., Coumbaras, J., Kardache, M., & Rymer, R. (1999). Uterine arteries: bilateral catheterization with a single femoral approach and a single 5-F catheter. *Radiology*, 210(2), 573-575.
58. Peters, G. A., Yi, L., Skomorovska-Prokvolit, Y., Patel, B., Amini, P., Tan, H., & Mesiano, S. (2016). Inflammatory stimuli increase progesterone receptor-A stability and transrepressive activity in myometrial cells. *Endocrinology*, 158(1), 158-169.
59. 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.
60. Punushapai, U., & Khampitak, K. (2006). Sexuality after total abdominal hysterectomy in Srinagarind Hospital. *J Med Assoc Thai*, 89(4), 112-7.
61. Rackow, B. W., & Taylor, H. S. (2010). Submucosal uterine leiomyomas have a global effect on molecular determinants of endometrial receptivity. *Fertility and sterility*, 93(6), 2027-2034.
62. Ramzy, A. M., Sattar, M., Amin, Y., Mansour, R. T., Serour, G. I., & Aboulghar, M. A. (1998). Uterine myomata and outcome of assisted reproduction. *Human reproduction (Oxford, England)*, 13(1), 198-202.
63. Reis, F. M., Bloise, E., & Ortiga-Carvalho, T. M. (2016). Hormones and pathogenesis of uterine fibroids. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 34, 13-24.
64. Ross, R. K., Pike, M. C., Vessey, M. P., Bull, D., Yeates, D., & Casagrande, J. T. (1986). Risk factors for uterine fibroids: reduced risk associated with oral contraceptives. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 293(6543), 359-362.
65. Santamaria, X., Mas, A., Cervelló, I., Taylor, H., & Simon, C. (2018). Uterine stem cells: from basic research to advanced cell therapies. *Human reproduction update*, 24(6), 673-693.
66. Saridoğan, E., & Saridoğan, E. (2019). Management of fibroids prior to in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: A pragmatic approach. *Journal of the Turkish German Gynecological Association*, 20(1), 55.
67. Senol, T., Kahramanoglu, I., Dogan, Y., Baktiroglu, M., Karateke, A., & Suer, N. (2015). Levonorgestrel-releasing intrauterine device use as an alternative to surgical therapy for uterine leiomyoma. *Clin Exp Obstet Gynecol*, 42(2), 224-227.

68. Shikora, S. A., Niloff, J. M., Bistran, B. R., Forse, R. A., & Blackburn, G. L. (1991). Relationship between obesity and uterine leiomyomata. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 7(4), 251-255.
69. Sinclair, D. C., Mastroyannis, A., & Taylor, H. S. (2011). Leiomyoma simultaneously impair endometrial BMP-2-mediated decidualization and anticoagulant expression through secretion of TGF- β 3. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(2), 412-421.
70. Siristatidis, C., Vaidakis, D., Rigos, I., Chrelias, G., & Papantoniou, N. (2016). Leiomyomas and infertility. *Minerva ginecologica*, 68(3), 283-296.
71. Somigliana, E., Vercellini, P., Daguati, R., Pasin, R., De Giorgi, O., & Crosignani, P. G. (2007). Fibroids and female reproduction: a critical analysis of the evidence. *Human reproduction update*, 13(5), 465-476.
72. Sozen, I., & Arici, A. (2002). Interactions of cytokines, growth factors, and the extracellular matrix in the cellular biology of uterine leiomyomata. *Fertility and sterility*, 78(1), 1-12.
73. Sparic, R., Mirkovic, L., Malvasi, A., & Tinelli, A. (2016). Epidemiology of uterine myomas: a review. *International journal of fertility & sterility*, 9(4), 424.
74. Stewart, A., Cummins, C., Gold, L., Jordan, R., & Phillips, W. (2001). The effectiveness of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in menorrhagia: a systematic review. *BJOG: an International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 108(1), 74-86.
75. Stewart, E. A. (2001). Uterine fibroids. *The Lancet*, 357(9252), 293-298.
76. Stovall, D. W., Parrish, S. B., Van Voorhis, B. J., Hahn, S. J., Sparks, A. E., & Syrop, C. H. (1998). Uterine leiomyomas reduce the efficacy of assisted reproduction cycles: results of a matched follow-up study. *Human reproduction (Oxford, England)*, 13(1), 192-197.
77. Surrey, E. S., Minjarez, D. A., Stevens, J. M., & Schoolcraft, W. B. (2005). Effect of myomectomy on the outcome of assisted reproductive technologies. *Fertility and sterility*, 83(5), 1473-1479.
78. Tinelli, A., & Malvasi, A. (Eds.). (2015). *Uterine myoma, myomectomy and minimally invasive treatments* (pp.1-281). Springer International Publishing.
79. Tinelli, A., Kosmas, I., Mynbaev, O. A., Favilli, A., Gimbrizis, G., Sparic, R., ... & Malvasi, A. (2018). Submucous Fibroids, Fertility, and Possible Correlation to Pseudocapsule Thickness in Reproductive Surgery. *BioMed research international*, 2018.
80. Tinelli, A., Malvasi, A., Rahimi, S., Negro, R., Cavallotti, C., Vergara, D., ... & Mettler, L. (2009). Myoma pseudocapsule: a distinct endocrino-anatomical entity in gynecological surgery. *Gynecological Endocrinology*, 25(10), 661-667.
81. Van der Kooij, S. M., Bipat, S., Hehenkamp, W. J., Ankum, W. M., & Reekers, J. A. (2011). Uterine artery embolization versus surgery in the treatment of symptomatic fibroids: a systematic review and metaanalysis. *American journal of obstetrics and gynecology*, 205(4), 317-e1.
82. Vander Borgh, M., & Wyns, C. (2018). Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clinical Biochemistry*, 62, 2-10.
83. Vilos, G. A., Hollett-Caines, J., & Burbank, F. (2006). Uterine artery occlusion: what is the evidence?. *Clinical obstetrics and gynecology*, 49(4), 798-810.
84. Vimercati, A., Scioscia, M., Lorusso, F., Laera, A. F., Lamanna, G., Coluccia, A., ... & Depalo, R. (2007). Do uterine fibroids affect IVF outcomes?. *Reproductive biomedicine online*, 15(6), 686-691.
85. Wallach, E. E., & Vlahos, N. F. (2004). Uterine myomas: an overview of development, clinical features, and management. *Obstetrics & Gynecology*, 104(2), 393-406.
86. Wegienka, G. (2012). Are uterine leiomyoma a consequence of a chronically inflammatory immune system?. *Medical hypotheses*, 79(2), 226-231.
87. Wynn, T. A. (2008). Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*, 214(2), 199-210.
88. Yan, L., Yu, Q., Zhang, Y. N., Guo, Z., Li, Z., Niu, J., & Ma, J. (2018). Effect of type 3 intramural fibroids on in vitro fertilization–intracytoplasmic sperm injection outcomes: a retrospective cohort study. *Fertility and sterility*, 109(5), 817-822.
89. Yu, L., Das, P., Vall, A. J., Yan, Y., Gao, X., Sifre, M. I., ... & Dixon, D. (2019). Bisphenol A induces human uterine leiomyoma cell proliferation through membrane-associated ER α 36 via nongenomic signaling pathways. *Molecular and cellular endocrinology*, 484, 59-68.

Web

1. What Should I Know About Fibroids and Polyps? *Myosure*. Recuperado de: <http://www.myosure.com/patients/what-should-i-know-about-fibroids-and-polyps>