



Sección de Biología
Universidad de La Laguna

SECCIÓN DE
BIOLOGÍA | FACULTAD
DE CIENCIAS

AVANCES EN EL CONOCIMIENTO DE LOS LEIOMIOMAS UTERINOS

ADVANCES IN THE KNOWLEDGE OF UTERINE LEIOMYOMAS

Trabajo de Fin de Grado

Isabel de la Trinidad Padrón Brito

Tutorizado por Aixa Celina Rodríguez Bello y Ana Lancha Bernal

Grado en Biología

Septiembre 2019

ÍNDICE

RESUMEN/ABSTRACT

1. INTRODUCCIÓN	1
2. OBJETIVOS.....	2
3. CONSIDERACIONES GENERALES	3
3.1. Definición y características histopatológicas.....	3
3.2. Clasificación de los leiomiomas uterinos	4
3.3. Epidemiología y manifestaciones clínicas	5
3.4. Etiología.....	6
3.5. Ciclo de vida del miocito, célula muscular del leiomioma.....	8
4. MECANISMOS MOLECULARES EN EL DESARROLLO DE LEIOMIOMAS .	9
4.1. El papel de los estrógenos.....	9
4.2. El papel de la progesterona	11
4.3. El papel de la matriz extracelular.....	12
4.4. Vía de señalización Wnt/ β -catenina	12
5. FACTORES DE RIESGO.....	13
5.1. Edad	13
5.2. Factores genéticos.....	14
5.3. Raza	14
5.4. Factores reproductivos	15
5.5. Disruptores endocrinos	15
5.6. Obesidad	16
5.7. Estilo de vida y dieta.....	17
6. TRATAMIENTOS.....	18
6.1. Tratamientos farmacológicos.....	18
6.2. Tratamientos quirúrgicos	21
6.3. Técnicas alternativas	21
7. INVESTIGACIÓN GLOBAL DE LEIOMIOMAS UTERINOS	23
8. CONCLUSIONES/CONCLUSIONS	24
9. BIBLIOGRAFÍA.....	25

RESUMEN

Los leiomiomas uterinos son tumores benignos de músculo liso originados a partir de células del miometrio. A pesar de ser el tumor más frecuente del aparato reproductor femenino y de afectar la calidad de vida de muchas mujeres en todo el mundo, aún no se conocen completamente los mecanismos que provocan su crecimiento y desarrollo; sin embargo, se sabe que en su formación entran en juego multitud de factores, como la raza, la edad, la matriz extracelular (MEC) y las hormonas sexuales, principalmente la progesterona. También se sabe que la mayoría de estos factores actúan de forma interrelacionada. La propuesta de este trabajo fue obtener una visión integrada de los avances en el estudio de los leiomiomas teniendo en cuenta los distintos factores implicados en esta patología. Por el momento, la cirugía sigue siendo la solución terapéutica más común. Por otro lado, los moduladores de receptor de progesterona, SPRM, sobre todo el acetato de ulipristal (UPA), parecen las terapias farmacológicas más eficaces cuando se desea conservar la fertilidad.

Palabras clave: leiomiomas uterinos, factores de riesgo, tratamientos, hormonas sexuales, matriz extracelular, SPRM.

ABSTRACT

Uterine leiomyomas are benign smooth muscle tumors originated from myometrial cells. Despite being the most frequent tumor of the female reproductive system and affecting the quality of life of many women worldwide, the mechanisms that cause their growth and development are not fully known; however, it is known that many factors come into play in its formation, such as race, age, extracellular matrix (ECM) and sex hormones, mainly progesterone. It is also known that most of these factors act in an interrelated manner. The proposal of this work was to obtain an integrated vision of the advances in the study of leiomyomas taking into account the different factors involved in this pathology. At the moment, surgery is still the most common therapeutic solution. On the other hand, progesterone receptor modulators, SPRM, especially ulipristal acetate (UPA), seem the most effective pharmacological therapies when fertility is desired.

Keywords: uterine leiomyomas, risk factors, treatments, sex hormones, extracellular matrix, SPRM.

1. INTRODUCCIÓN

Los leiomiomas uterinos, también conocidos como miomas o fibromas uterinos, son los tumores ginecológicos benignos más frecuentes a lo largo del periodo reproductivo de la mujer (Sparic *et al.*, 2016; McWilliams y Chennathukuzhi, 2017). Su aparición y crecimiento se ha visto asociado a numerosos factores de riesgo, tales como antecedentes genéticos, la edad, el índice de masa corporal y la dieta, aunque los mecanismos están lejos de ser completamente comprendidos, sumado al hecho de que los estudios con frecuencia ofrecen datos contradictorios o se encuentran solapados (Flake *et al.*, 2003; Donnez y Dolmans, 2016). Por otro lado, se ha estimado que la incidencia de leiomiomas es mucho mayor en mujeres negras que en mujeres caucásicas (Baird *et al.*, 2003), por lo que la raza constituye uno de los factores de riesgo con mayor repercusión en el desarrollo de estas neoplasias.

Pese a esta alta prevalencia, los mecanismos moleculares y celulares que conducen a la formación y origen de los leiomiomas, al igual que ocurre con los factores de riesgo, no se han dilucidado del todo (McWilliams y Chennathukuzhi, 2017), aunque se cree que son tumores monoclonales originados a partir de células del miometrio bajo la influencia de citocinas, factores de crecimiento y esteroides gonadales (Ono *et al.*, 2012; Bulun, 2013). En este sentido, existe una clara evidencia del papel de las hormonas sexuales femeninas en su crecimiento y desarrollo (Blake, 2007), por lo que se les considera tumores dependientes de estrógenos y progesterona. Estas hormonas actúan por medio de múltiples rutas de señalización e inducen la proliferación del miometrio y la estimulación de otros elementos, como factores proinflamatorios, de crecimiento o inhibidores de la apoptosis (Flake *et al.*, 2003; Manta *et al.*, 2016). Además, el desarrollo de los leiomiomas uterinos también se ha asociado con el número de receptores hormonales en las células miometriales.

Igualmente, además de las células leiomiomatosas, los leiomiomas se encuentran formados por grandes cantidades de matriz extracelular (MEC) modificada, la cual contiene colágeno, lamininas, proteoglicanos y fibronectina (Parker, 2007). El estudio de su composición, estructura y papel en el desarrollo de estos tumores puede resultar clave para comprender mejor su patogénesis.

Por otro lado, hay un componente genético que explica, al menos en parte, el desarrollo de estas neoplasias, ya que se han encontrado anomalías citogenéticas en aproximadamente el 40 % de los leiomiomas examinados (Flake *et al.*, 2003), anomalías

que también se hallan en otros tipos de tumores, como el de riñón o el del pulmón (Manta *et al.*, 2016).

Los leiomiomas se pueden clasificar en función de su localización en la cavidad uterina o siguiendo una tipificación histológica (Wilkinson y Rollason, 2001). En esta última, se han puesto de manifiesto una serie de variantes que pueden proporcionar información útil sobre la progresión y el potencial biológico de los leiomiomas (Arleo *et al.*, 2015).

Aunque muchas de estas neoplasias son asintomáticas, aproximadamente la mitad de los casos son sintomáticos y los signos que se les atribuyen pueden provocar un fuerte impacto en la salud de la mujer, así como problemas de fertilidad (Bulun, 2013; Sparic *et al.*, 2016). Es más, estos tumores suponen la indicación más común de cirugía en mujeres premenopáusicas y la causa más frecuente de histerectomía en EE.UU. (Eltoukhi *et al.*, 2014), por lo que la búsqueda de tratamientos, así como técnicas de prevención eficaces, rentables y que dejen intacta la fertilidad de la mujer resultan cruciales. Debido al origen hormonal del tumor, a lo largo de los últimos años se han ido desarrollando una gran variedad de tratamientos, sobre todo fármacos hormonales; no obstante, la mayoría no son recomendables a largo plazo. Así, los esfuerzos se encuentran dirigidos hacia terapias que disminuyan el volumen de los leiomiomas y al alivio de los síntomas, (Donnez y Dolmans, 2016); y no se ha encontrado aun un tratamiento que garantice unos resultados confiables.

2. OBJETIVOS

Basándonos en lo anteriormente expuesto, debido al carácter multifactorial de los leiomiomas uterinos y al desconocimiento aún latente de los mecanismos que subyacen en su formación y desarrollo, nos planteamos hacer una revisión bibliográfica que nos permita conocer los últimos avances en el conocimiento de estos tumores desde distintos aspectos, tales como mecanismos moleculares, tratamientos o factores de riesgo, para ofrecer una visión amplia de este problema que ayude a comprender mejor su etiología así como a conocer las terapias más eficaces y posibles pautas de prevención.

3. CONSIDERACIONES GENERALES

3.1. Definición y características histopatológicas

Los leiomiomas uterinos son las neoplasias benignas más frecuentes del tracto genital femenino. A pesar de que se usan otros términos para caracterizarlos, como miofibroma, fibromioma, leiomiofibroma, fibroma o mioma, leiomioma es el término que mejor los define y que hace referencia a cualquier tumor benigno con origen en las células musculares lisas (Blake, 2007).

Macroscópicamente hablando, estas neoplasias son masas redondeadas, bien circunscritas, de color perlino y pseudoencapsuladas. Por lo general, son múltiples y pueden medir desde 1 mm hasta 30 cm (Blake, 2007). La pseudocápsula que rodea al tumor se compone de una fina capa externa de tejido conjuntivo con abundante colágeno y vasos sanguíneos, lo que les confiere una cierta autonomía en relación con el miometrio adyacente (Tinelli *et al.*, 2009). Ultraestructuralmente esta pseudocápsula contiene células similares a las miometriales, es decir, que forma parte de ella el miometrio comprimido por el leiomioma (Malvasi *et al.* 2012) (Fig. 1A).

Microscópicamente, los leiomiomas están compuestos por células de músculo liso alargadas, bien diferenciadas, dispuestas en haces entrelazados con citoplasmas eosinófilos y rodeadas por una cantidad variable de MEC (Arleo *et al.*, 2015). En esta matriz se observa, en comparación con el miometrio, un aumento de las fibras de colágeno, lamininas, proteoglicanos y fibronectina que tienden a disponerse de forma desorganizada (Bulun, 2013; Fujisawa y Castellot, 2014). Este exceso de MEC contribuye al aspecto desordenado de las células del leiomioma (McWilliams y Chennathukuzhi, 2017) (Fig. 1B).

En cuanto a la composición celular de los leiomiomas, parece estar influida por el tamaño de los mismos; así, Hodsworth-Carson *et al.* (2016) mostraron que los leiomiomas pequeños tenían mayor densidad de células musculares y vasos sanguíneos que los de mayor tamaño, en los que eran más abundantes los fibroblastos.

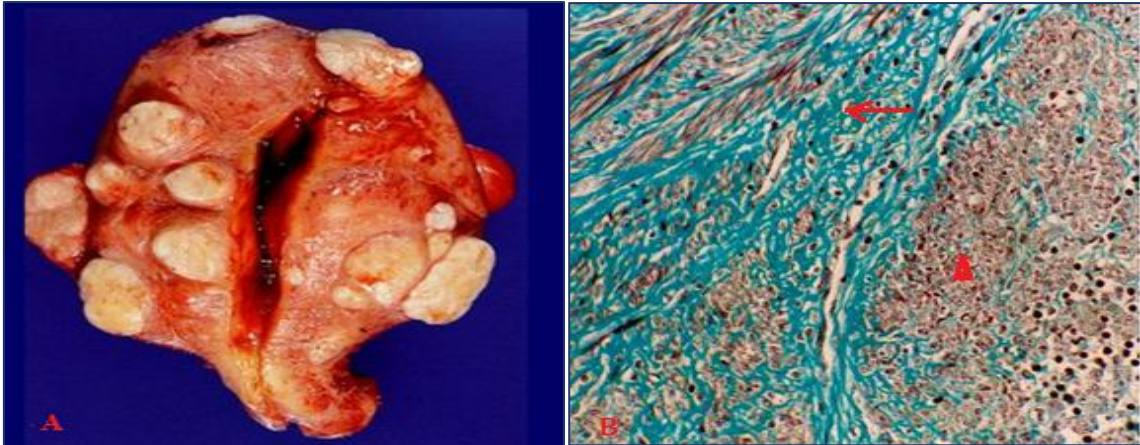


Figura 1. A) Útero a simple vista con múltiples leiomiomas¹. B) Estructura histológica de leiomioma. Músculo (triángulo) y tejido conectivo (flecha). Imagen cedida por el grupo de péptidos y señalización celular de la ULL

3.2. Clasificación de los leiomiomas uterinos

Los leiomiomas se pueden clasificar, atendiendo a su localización en el útero y a la dirección de su crecimiento, en: *leiomiomas intramurales*, que crecen dentro de la pared uterina, en el miometrio; *leiomiomas submucosos*, los cuales se proyectan hacia la cavidad interna uterina; y los *leiomiomas subserosos*, que se proyectan hacia la capa externa del útero. Tanto los submucosos como los subserosos pueden estar unidos por un pedículo al miometrio de origen, denominándose entonces *pediculados* (Fig. 2).

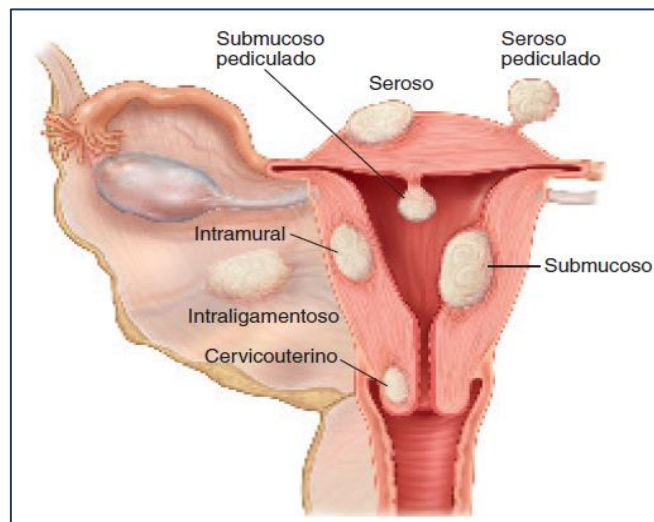


Figura 2. Localización de los diferentes tipos de leiomiomas. Tomada de Hoffman *et al.* (2014, p. 250)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica histológicamente las neoplasias miometriales en función de tres criterios: el grado de atipia celular, el índice mitótico y la presencia de necrosis celular coagulativa. Estos tres criterios son usados para

¹ <https://es.slideshare.net/nessville/tumores-del-musculo-liso-uterino>

evaluar el potencial benigno o maligno de las neoplasias del miometrio, considerándose malignos aquellos tumores en los que se dan al menos dos de estas características, siendo decisiva la presencia de necrosis (Bell *et al.*, 1994). Sin embargo, Kim y sus colaboradores (2010) han propuesto que la ausencia de necrosis coagulativa no garantiza el estado benigno del tumor.

Teniendo en cuenta esta clasificación, los leiomiomas se consideran tumores benignos, aunque presentan variantes. De esta manera, además de los leiomiomas (LM) o leiomiomas típicos, existe una serie de variantes, generalmente benignas, que incluye leiomiomas mitóticamente activos (LMMA), leiomiomas celulares (LMC) y leiomiomas atípicos (LMA) (Wilkinson y Rollason, 2001; Arleo *et al.*, 2015).

Asimismo, según la OMS, los tumores con potencial de malignidad incierto (STUMP) constituyen otro grupo de tumores de miometrio al que pertenecen todos aquellos que no pueden diagnosticarse inequívocamente como benignos o malignos y que se encuentran dentro del rango comprendido entre leiomioma y leiomiosarcoma (LMS) (Oliva *et al.*, 2014; Arleo *et al.*, 2015).

Aunque se consideran benignos, diferentes estudios han puesto de manifiesto, la posible malignización de los leiomiomas y sus variantes. Por ejemplo, el reporte de un caso encontrado por Kim *et al.* (2010) de LMS, surgido a partir de un LMMA, evidenció la probable transformación maligna de esta variante. Del mismo modo, los STUMP y los LMA podrían evolucionar a LMS o considerarse un estado precursor de los mismos, a la vez que comparten características histológicas similares (Zhang *et al.*, 2014).

3.3. Epidemiología y manifestaciones clínicas

La estimación de la verdadera prevalencia e incidencia de los leiomiomas en la población ofrece resultados distintos en función de los diferentes estudios debido a la gran variabilidad de las poblaciones analizadas y al hecho de que es probable que la frecuencia de la afección se subestime, ya que alrededor de un 30-50 % de los casos en mujeres premenopáusicas son asintomáticos y no diagnosticados (Baird *et al.*, 2003; Phelippeau y Fernández, 2016).

Los leiomiomas afectan a la calidad de vida de mujeres de todo el mundo (Sparic *et al.*, 2016). Los síntomas más frecuentes son menorragias, anemia y dolor pélvico. Dependiendo de la localización del leiomioma y de su volumen, pueden producir, entre otras patologías, incontinencia urinaria o estreñimiento (Phelippeau y Fernández, 2016; Stewart *et al.*, 2017). Otros síntomas están asociados con problemas de infertilidad,

estimándose que el 2-3% de los casos se debe solo a la presencia de leiomiomas (Bulun, 2013), abortos espontáneos o partos prematuros (Gupta *et al.*, 2008; Pritts *et al.*, 2009). Los problemas de implantación hacen que la tasa de partos en procesos de reproducción asistida (FIV), sea menor en mujeres con leiomiomas (Somigliana *et al.*, 2007).

En un estudio exhaustivo realizado por Stewart y sus colaboradores (2017) las estimaciones de la prevalencia de leiomiomas uterinos oscilaron entre un 4.5 % y 68.6 % y la incidencia desde un 5.4 % hasta un 77 % en mujeres en edad reproductiva. En España no hay estudios que muestren la verdadera incidencia. Según los datos del Instituto Nacional de Estadística (INE) (2015)², los leiomiomas suponen el 36.7 % del total de neoplasias benignas en mujeres que requieren ingreso hospitalario. En Canarias, concretamente en el año 2017, la tasa de morbilidad hospitalaria causada por leiomiomas uterinos fue de 33 mujeres por cada 100.000 habitantes, siendo el total de altas hospitalarias por este problema de 713 mujeres³.

3.4. Etiología

El origen de los leiomiomas no se conoce completamente, aunque se acepta que son tumores monoclonales originados a partir de células miometriales, es decir, cada leiomioma proviene de la transformación de una sola célula madre miometrial (Bulun, 2013), es decir, cada leiomioma se origina de forma independiente. Numerosas evidencias ponen de manifiesto que los leiomiomas son dependientes de hormonas gonadales y que en su formación ocurre una compleja interacción entre dichas hormonas y factores de crecimiento. Sobre cómo ocurre este proceso existen varias hipótesis implicando células madre o procesos inflamatorios del miometrio.

Tanto el miometrio como el leiomioma presentan células madre (Ono *et al.*, 2012). Las hormonas esteroideas ováricas actúan interrelacionadas en la patogénesis del leiomioma e inducen la producción de factores de transcripción, factores de crecimiento, receptores y factores paracrinos. Estos factores procedentes de las células miometriales o del leiomioma diferenciadas actúan sobre las células madre no diferenciadas, ya que estas presentan niveles más bajos de receptores hormonales (Reis *et al.*, 2015).

² <http://www.ine.es/jaxi/Tabla.htm?path=/t15/p414/a2015/10/&file=01004.px&L=0>

³ <https://www.ine.es/jaxi/tabla.do?type=pcaxis&path=/t15/p414/a2017/10/&file=02020.px>

Recientemente, Santamaria *et al.*, (2018) ponen de manifiesto que los cambios genéticos y epigenéticos inducidos por factores ambientales y la exposición a las hormonas ováricas podrían alterar el patrón de expresión génica y la función de las células madre miometriales, llevando a la formación de una población de células denominadas células iniciadoras de tumores, dando lugar al leiomioma (Fig. 3).

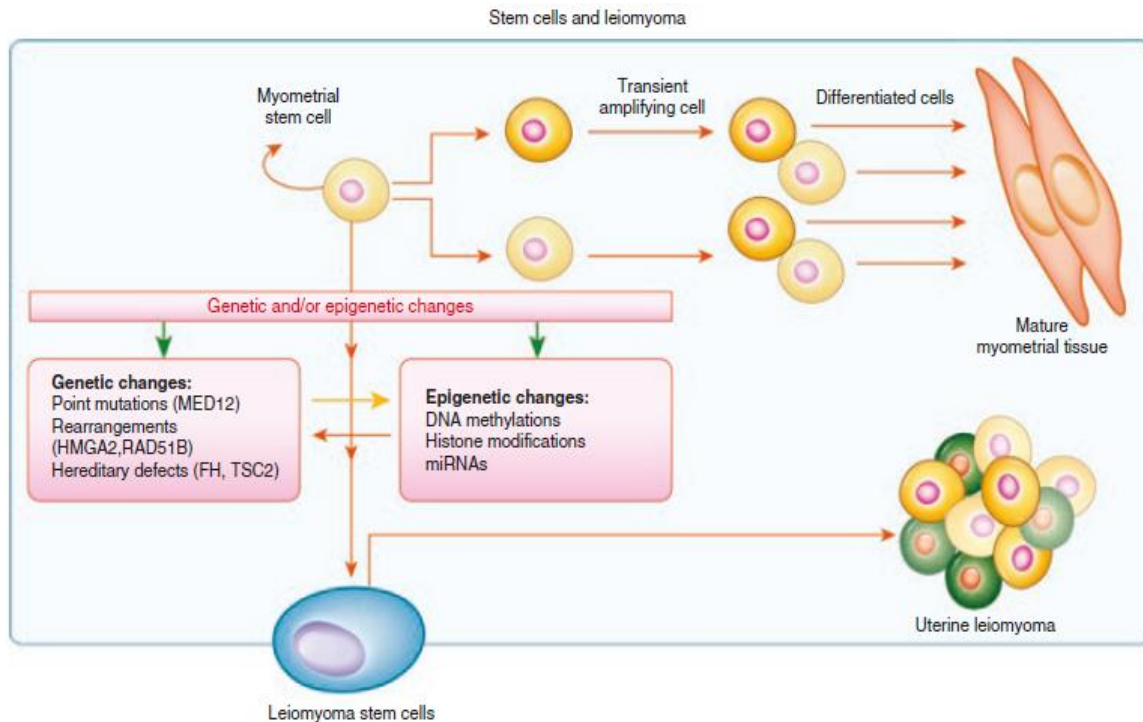


Figura 3. Modificaciones genéticas y epigenéticas en la formación de los leiomiomas a partir de células madre. Tomada de Ono *et al.* (2018, p. 61)

Por otro lado, el crecimiento de los leiomiomas no solo está promovido por el aumento del número de células, sino también por la cantidad de MEC (Walker y Stewart, 2005; Islam *et al.*, 2018), por lo que la alteración de su composición y morfología parece tener un papel clave en el inicio y la evolución de esta patología (Giuliani *et al.*, 2019). De este modo, varios estudios han planteado que la formación de leiomiomas puede ser causada por un trastorno de fibrosis, como consecuencia de una respuesta inflamatoria anormal a la lesión (Stewart y Nowak, 1998; Flake *et al.*, 2013; Protic *et al.*, 2016). Esto supone que el miometrio normal puede estar sujeto, por un lado, a lesiones fisiológicas provocadas por eventos como la ovulación, la menstruación y la implantación y, por otro, a hipoxia y estrés oxidativo, derivando en una inflamación crónica del útero. Así pues, un estudio reciente realizado por Islam y otros investigadores (2018) plantea la hipótesis de que la fibrosis se inicia por una inflamación, independientemente de posibles modificaciones genéticas. En respuesta a un proceso inflamatorio “normal”, se produce

la activación y diferenciación de fibroblastos en miofibroblastos. Estos miofibroblastos producen MEC para promover la reparación de los tejidos y, posteriormente, se eliminan por apoptosis. En la inflamación crónica, los miofibroblastos se vuelven resistentes a la eliminación por apoptosis y producen cantidades excesivas de MEC, lo cual conduce a la fibrosis (Fig. 4).

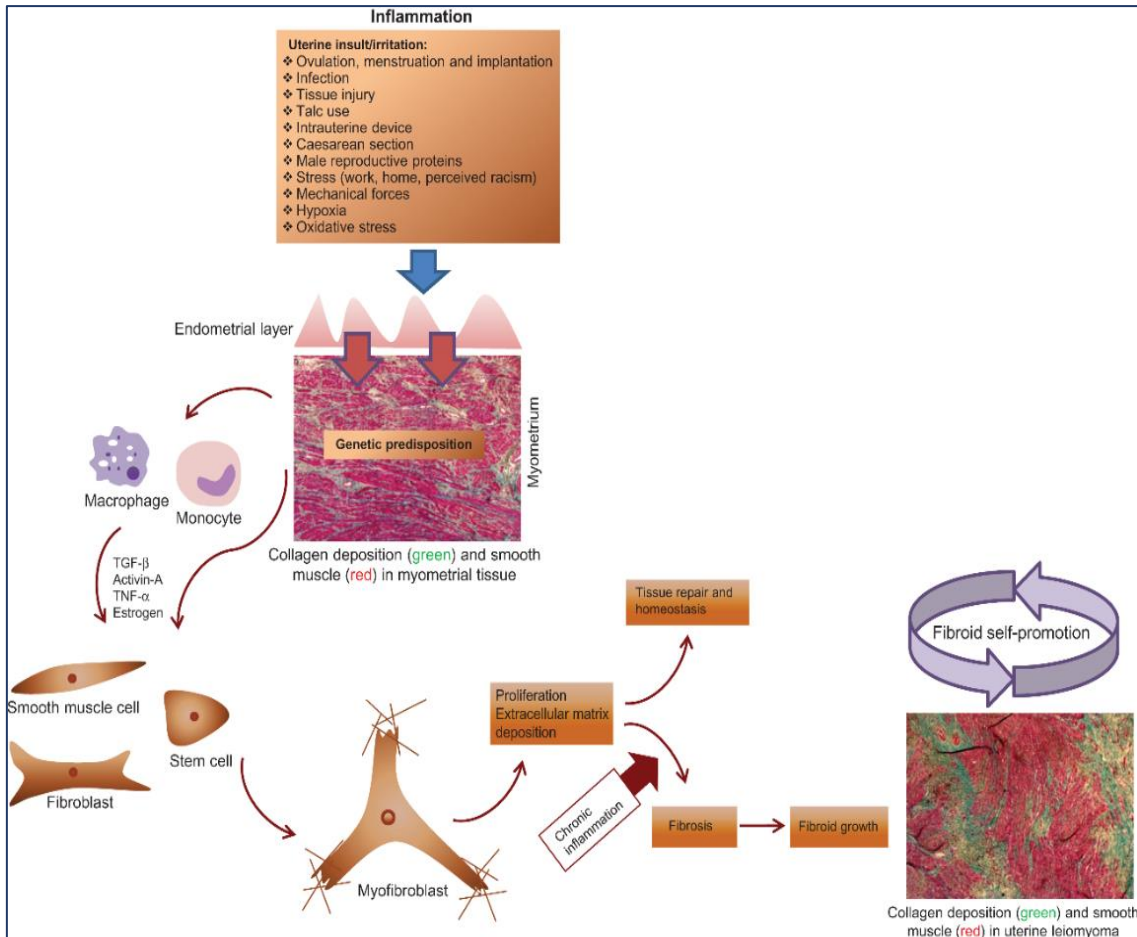


Figura 4. Origen de los leiomiomas debido a un trastorno inflamatorio/fibrótico.

Tomada de Islam *et al.* (2018, p. 61)

3.5. Ciclo de vida del miocito, célula muscular del leiomioma

Dos estudios realizados por Flake *et al.* (2013, 2018), basados en observaciones de microscopía e inmunohistoquímica, han planteado la hipótesis de que muchos leiomiomas uterinos tienen un ciclo de crecimiento que implica tanto el aumento de matriz extracelular como cambios fenotípicos de las células musculares miométriales.

Este ciclo se puede dividir en cuatro fases en función de la cantidad de colágeno hallada (Fig. 5):

- Fases 1 y 2 (Transformación fenotípica). Las células miométriales o miocitos se transforman en células caracterizadas por un aumento de la proliferación y síntesis

de colágeno, llevando a un aumento de la cantidad de MEC; además, una disminución de orgánulos implicados en la contracción.

- Fase 3 (Isquemia intersticial con atrofia de miocitos). Debido al exceso de MEC, los miocitos se separan progresivamente de los vasos y, por consiguiente, de su suministro de sangre, lo que resulta en atrofia de los miocitos del leiomioma.
- Fase 4 (“Inanosis” y recuperación). En esta etapa final tiene lugar la muerte celular debido a la falta extrema de nutrientes y oxígeno, seguida de una recuperación y reabsorción de las células muertas por parte de un mecanismo enzimático no fagocítico, en la que las moléculas celulares son recuperadas y recicladas para su uso en otros lugares (Flake *et al.*, 2013).

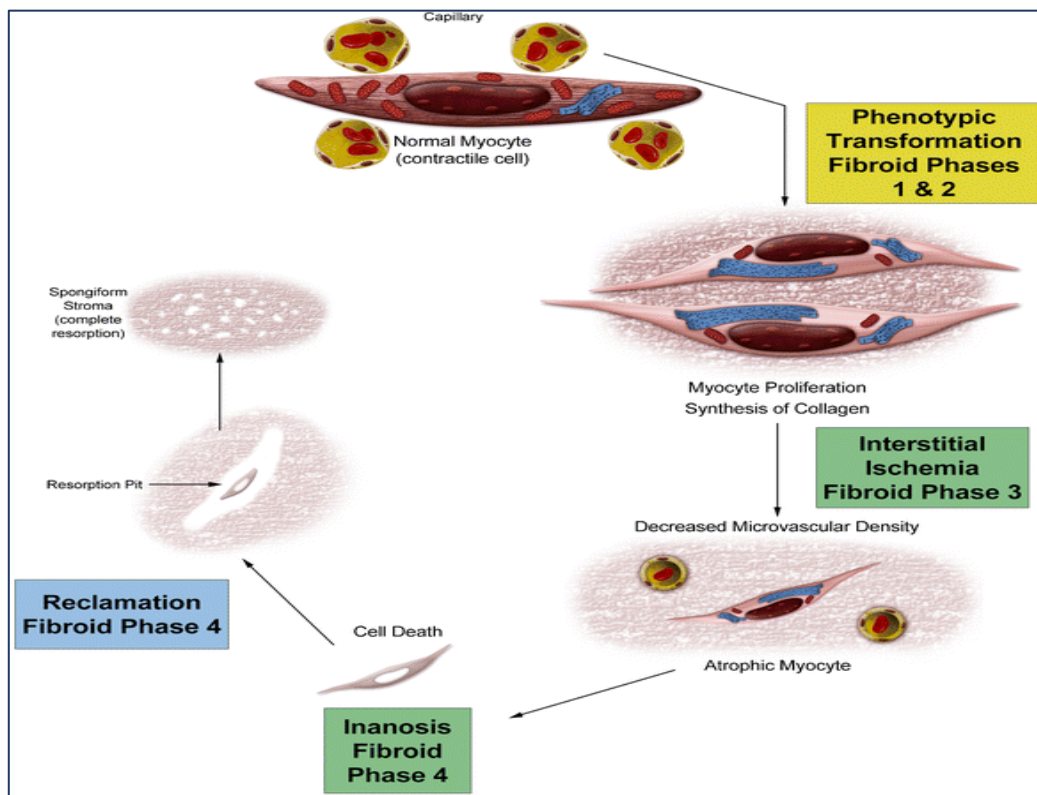


Figura 5. Ciclo vital de los miocitos del leiomioma.
Tomada de Flake *et al.* (2018, p. 14)

4. MECANISMOS MOLECULARES EN EL DESARROLLO DE LEIOMIOMAS

4.1. El papel de los estrógenos

El crecimiento de los leiomiomas ocurre durante los años reproductivos, no se conocen casos previos a la menarquía y tienden a disminuir después de la menopausia, lo

que sugiere que las hormonas esteroideas ováricas, como los estrógenos y la progesterona, son críticas en su formación y crecimiento.

Los estrógenos ejercen sus efectos biológicos sobre las células del miometrio al unirse a sus receptores específicos, ya sean nucleares (nRE) o de membrana (mRE). Los nRE o clásicos presentan dos formas, RE α y RE β ; tienen respuesta genómica y están codificados por dos genes distintos localizados en cromosomas diferentes. Ambos receptores pueden presentar modificaciones postranscripcionales (palmitilación), lo que provoca su inserción a la membrana plasmática (mRE α y mRE β) (Levin, 2009; Pedram *et al.*, 2009). Los mREs median respuestas rápidas, no genómicas. Por otro lado, en la última década se ha descrito un nuevo receptor de estrógeno que es una proteína transmembrana acoplada a proteína G, GPR30 o GPER, que media respuestas rápidas no genómicas (Prossnitz *et al.*, 2008; Borahay *et al.*, 2015; Borahay *et al.*, 2017).

En la vía de señalización genómica directa del estrógeno, el complejo estrógeno-receptor se une directamente al ADN para regular la expresión de ciertos genes. En la vía genómica indirecta, en cambio, este complejo no se une directamente al ADN, sino que lo hace a través de factores de transcripción. En la vía no genómica, cuando el estrógeno se une al receptor, inicia una cascada de señalización que modula la expresión de genes diana (Borahay *et al.*, 2017) (Fig. 6).

A este respecto, varios estudios han demostrado que en las células leiomiomatosas hay una sobreexpresión de los receptores de estrógenos RE α , RE β y GPR30 (Benassayag *et al.*, 1999; Tian *et al.*, 2013). Además, Bulun y sus colaboradores (1994) descubrieron que existen niveles mayores de la enzima aromatasa, enzima que cataliza la conversión de andrógenos a estrógenos en diversos tejidos, en las células de los leiomiomas frente a la registrada en los miocitos normales. Por otro lado, en 2011 Rodríguez *et al.* mostraron que la ratio RE α / RE β era alta en el miometrio disminuyendo gradualmente desde leiomioma hasta LMS, lo que supone un papel importante de esta ratio en la malignización del miometrio.

En cuanto al receptor GPR30, Kasap *et al.* en 2016 encontraron diversos polimorfismos del gen GPR30 asociados con un mayor riesgo de desarrollar leiomiomas.

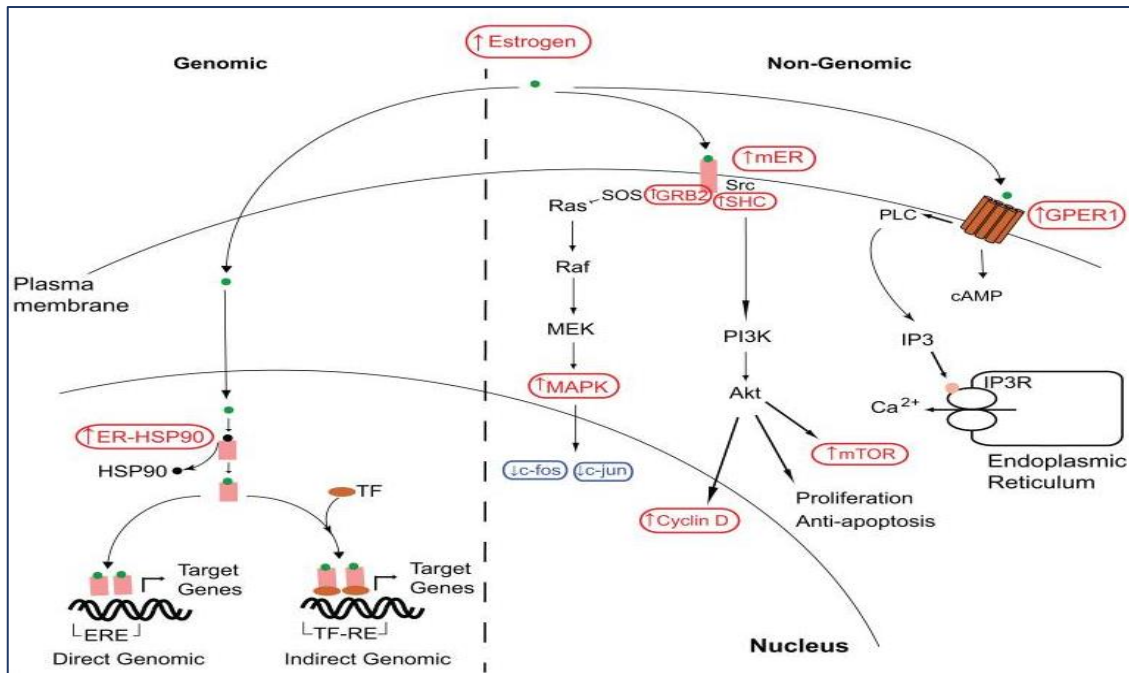


Figura 6. Vías de estrógenos en las células del leiomioma uterino. ER: receptor de estrógenos; mER: receptor de estrógeno unido a la membrana; PLC: fosfolipasa C; IP3: inositol trifosfato; IP3R: receptor de trifosfato de inositol. Tomada de Borahay *et al.* (2017, p. 1237)

4.2. El papel de la progesterona

Durante mucho tiempo los estrógenos fueron considerados como la principal hormona esteroidea que estimulaba el crecimiento de los leiomiomas uterinos. Sin embargo, la progesterona se ha convertido recientemente en un foco de investigación en el estudio del crecimiento y desarrollo de estas neoplasias.

De la misma forma que ocurre con los estrógenos, se ha encontrado una sobreexpresión del receptor de progesterona (RP) en las células leiomiomatosas en comparación al miometrio adyacente (Brandon *et al.*, 1993). Así, un análisis con modelos animales, realizado por Ishikawa *et al.* (2010), demostró que los estrógenos por sí mismos, en ausencia de progesterona, no provocaban su crecimiento. No obstante, el tratamiento con ambas hormonas sí estaba asociado con una mayor proliferación del tumor. Además, se descubrió que los estrógenos son esenciales para inducir la expresión del receptor de progesterona en las células del leiomioma. Tomando como base estas investigaciones, se ha aceptado que la progesterona es clave para el crecimiento y el mantenimiento del leiomioma uterino, siendo el mitógeno primario para su proliferación, mientras que la principal función de los estrógenos es favorecer la acción de la progesterona (Ishikawa *et al.*, 2010; Bulun, 2013; Kim *et al.*, 2013; Borahay *et al.*, 2017).

Asimismo, la unión de la progesterona a sus receptores específicos, tanto nucleares como de membrana, regula la transcripción de genes de factores de crecimiento asociados

con la proliferación, la apoptosis, la diferenciación y el depósito de colágeno en MEC (Kim *et al.*, 2013). Es decir, esta hormona puede influir en el crecimiento del leiomioma a través de su interacción con los factores de crecimiento.

La progesterona parece ejercer, por tanto, una doble acción sobre los leiomiomas: por un lado; estimula el crecimiento y la proliferación a través de la expresión del factor de crecimiento epidérmico (EGF), el factor de crecimiento transformante β (TFG- β), el antígeno nuclear de células en proliferación (PCNA) y la proteína antiapoptótica Bcl-2; y, por otro, inhibe el crecimiento mediante la disminución de la expresión del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), el factor de transcripción Krüppel 11 (KLF11) y el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) (Maruo *et al.*, 2000; Yamada *et al.*, 2004; Kim y Sefton, 2012; Bulun, 2013; Islam *et al.*, 2013; Borahay *et al.*, 2015; Farris *et al.*, 2019).

4.3. El papel de la matriz extracelular

Como se ha mencionado en otro apartado, una de las características distintivas de los leiomiomas uterinos es el depósito excesivo de matriz extracelular (MEC), la cual constituye la mayor parte del volumen de estos tumores. Elementos que forman parte de esa matriz, como los colágenos (concretamente el colágeno tipo I), las fibronectinas, las lamininas y los proteoglicanos, se encuentran aumentados y anormalmente orientados en los leiomiomas en comparación al miometrio sano. Como resultado de este incremento, la matriz se vuelve más rígida y densa (Borahay *et al.*, 2015; Islam *et al.*, 2018).

Ese aumento de la rigidez de la MEC o el estrés osmótico, a su vez, activa vías de señalización mecánica transmitidas desde el colágeno y otras fibras de la matriz a los componentes intracelulares a través de receptores transmembrana (integrinas- β 1) localizados en la superficie de las células leiomiomatosas, dando como resultado una mayor proliferación celular y un depósito de MEC (Islam *et al.*, 2018).

Los proteoglicanos, igualmente, actúan como correceptores de algunos factores de crecimiento o constituyen un reservorio para otros. Dichos factores aumentan la expresión de genes, dando como resultado cambios en la densidad y composición de la MEC en el leiomioma (Fujisawa y Castellot, 2014; Islam *et al.*, 2018).

4.4. Vía de señalización Wnt/ β -catenina

La vía de señalización Wnt/ β -catenina juega un papel importante en procesos de diferenciación, proliferación y muerte celular. Su activación se inicia con la secreción de proteínas Wnt y su unión a los receptores Frizzled (Fzd). Fzd activa Dvl, una proteína

cuya función es bloquear un complejo proteico encargado de la degradación de las β -cateninas. Como resultado, estas no se degradan, sino que se acumulan en el citoplasma, para luego migrar al núcleo y activar factores que inducen la transcripción de genes vinculados al ciclo celular. En ausencia de unión de ligando Wnt que estimule la vía, un complejo proteico promoverá la fosforilación de la β -catenina y su posterior degradación.

Hay evidencias en la literatura de una activación sostenida o desregulación de esta vía en los leiomiomas uterinos y otros tipos de cáncer. Por una parte, se ha descubierto que la activación paracrina de la vía Wnt/ β -catenina en las células madre de los leiomiomas uterinos promueve el crecimiento del tumor. Los estrógenos y la progesterona, por otra, inducen la secreción de ligandos Wnt en células de leiomiomas maduras, que, a través de efectos paracrinos, conducen a la translocación nuclear de β -catenina en las células madre de leiomiomas, con la posterior transcripción de sus genes diana y la proliferación del tumor (Ono *et al.*, 2013; Borahay *et al.*, 2015). Además, también se ha comprobado que la inhibición de esta ruta de señalización atenúa el crecimiento de estas neoplasias (Ono *et al.*, 2014).

De otra parte, un estudio reciente, realizado por Ko *et al.* (2018), ha puesto de manifiesto la relación entre la rigidez de la MEC y la expresión de β -catenina en las células leiomiomatosas, sugiriendo la activación de la señalización de β -catenina por parte de MEC en los leiomiomas uterinos.

5. FACTORES DE RIESGO

Existen numerosos factores de riesgo que afectan al crecimiento y desarrollo de los leiomiomas uterinos, aunque no están completamente estudiados sus mecanismos. A continuación, se detallan los más importantes:

5.1. Edad

Los leiomiomas no se desarrollan antes de la pubertad y su frecuencia disminuye con la menopausia (Marshall *et al.*, 1997), mientras que, en los años reproductivos, su incidencia aumenta con la edad de la mujer. En un estudio hecho por Baird y su equipo (2003), la incidencia de los leiomiomas a los 35 años era del 40 % en tanto que a los 50 años suponía casi el 70 % en pacientes caucásicas. En afroestadounidenses, sin embargo, era del 60 % a los 35 años y de más del 80 % a los 50 años de vida. Asimismo, Perkins *et al.* (2009) han corroborado la baja prevalencia de dichos tumores en la adolescencia.

Apoyando la importancia de este factor, recientemente, en una revisión sistemática realizada por Stewart *et al.* (2017) se estableció que el factor de riesgo con mayor impacto para desarrollar leiomiomas uterinos es la edad.

5.2. Factores genéticos

Aproximadamente entre el 40-50 % de los leiomiomas tienen anomalías citogenéticas. Las más comunes son la trisomía del cromosoma 12, las translocaciones en este mismo cromosoma, las deleciones en los cromosomas 3q y 7q y los reordenamientos en los cromosomas 6, 10 y 13 (Bulun, 2013). Dichas irregularidades pueden alterar la expresión de diversos genes en estas neoplasias. La translocación t(12;14)(q14-q15; q23-q24), la más común, da como resultado una sobreexpresión del gen HMGA2 (Klemke *et al.*, 2009)⁴. La mutación somática más frecuente en los leiomiomas uterinos es una mutación en el exón 2 del gen MED12 que, localizado en el cromosoma Xq13, afecta aproximadamente al 70 % de estas neoplasias (Mäkinen *et al.*, 2011). MED12 proporciona instrucciones para hacer una proteína que forma parte del complejo mediador, un regulador transcripcional que vincula los factores de transcripción con la ARN polimerasa II ⁵.

Aunque trabajos previos mostraban que ambos genes eran mutuamente excluyentes, una investigación de Galindo *et al.* (2018) pone de manifiesto que tanto las alteraciones de HMGA2 como de MED12 ocurren conjuntamente en los leiomiomas uterinos.

5.3. Raza

Las mujeres negras se ven afectadas de forma desproporcional por los leiomiomas uterinos, en comparación con otros grupos étnicos, como las asiáticas, las caucásicas o las hispánicas (Eltoukhi *et al.*, 2014). Además de tener una mayor incidencia acumulativa de leiomiomas de por vida, presentan leiomiomas más grandes y con síntomas más severos (Bulun, 2013). Al mismo tiempo son diagnosticadas a una edad más temprana y tienen más probabilidad de tener leiomiomas múltiples (Huyck *et al.*, 2008).

En general, se ha encontrado una incidencia hasta tres veces mayor en mujeres negras que en mujeres blancas. La causa de esta disparidad racial en la aparición y desarrollo de los leiomiomas no se conoce bien, pero podría deberse a alteraciones en la biosíntesis y en el metabolismo de los estrógenos, en una mayor prevalencia de polimorfismos de los genes de receptores de estrógenos o en la deficiencia de vitamina D. En todo caso, se cree

⁴ <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/HMGA2#conditions>

⁵ <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/MED12>

que puede haber una base genética que explica dicha diferencia étnica (Ishikawa *et al.*, 2009; Brakta *et al.*, 2015; Pavone *et al.*, 2018), aun así, una investigación candente, llevada a cabo por Hayden *et al.*, (2018) sobre el perfil genético en mujeres negras, indica que las modificaciones genéticas y moleculares actualmente identificadas en los leiomiomas uterinos no parecen explicar la mayor prevalencia de estos tumores en mujeres de raza negra. De todas formas, se necesitan más estudios genéticos para arrojar más luz sobre el tema.

5.4. Factores reproductivos

Varios estudios han considerado que la gestación es un factor protector en el desarrollo de leiomiomas, así como el número elevado de embarazos y la edad tardía del último. Se sugiere que esto es debido a que después de cada embarazo el útero vuelve a su tamaño original mediante una remodelación del tejido y los leiomiomas pequeños son eliminados durante el proceso (Baird y Dunson, 2003). Este efecto protector fue corroborado por Laughlin y su equipo (2010) en un estudio de 171 mujeres que presentaban un leiomioma en el momento del embarazo.

Por otro lado, algunos estudios han puesto de manifiesto que la menarquía a una edad temprana aumenta el riesgo de desarrollar dichos tumores, ya que, en promedio, estas mujeres tienen una mayor exposición a los ciclos ovulatorios y, por lo tanto, a las hormonas ováricas (Marshall *et al.*, 1998; Wise y Laughlin-Tommaso, 2016).

5.5. Disruptores endocrinos

Uno de los mayores factores de riesgo para el desarrollo de leiomiomas es la exposición prepuberal a los estrógenos ambientales, también llamados disruptores endocrinos (McWilliams y Chennathukuzhi, 2017). Cuando esta ocurre en momentos del desarrollo uterino, se producen alteraciones en la señalización de estrógenos y en el epigenoma que pueden aumentar el riesgo de desarrollar leiomiomas en la edad adulta (Katz *et al.*, 2016).

Según el Instituto Nacional de Ciencias de la Salud de EE.UU., los disruptores endocrinos son “sustancias químicas que pueden interferir con el sistema endocrino del cuerpo y producir efectos adversos para el desarrollo, la reproducción, la neurología y el sistema inmune”⁶. Estas moléculas similares a las hormonas naturales, son capaces de unirse a los receptores hormonales o alterar la síntesis y el metabolismo de las hormonas (Roy *et al.*, 2009; McWilliams y Chennathukuzhi, 2017). Pueden, además, ser naturales

⁶ <https://www.niehs.nih.gov/health/topics/agents/endocrine/index.cfm>

o sintéticos y se hallan, por lo general, en productos cotidianos como plásticos, detergentes, alimentos, cosméticos y pesticidas. Ejemplos de disruptores endocrinos son la genisteína, el dietilestilbestrol (DES), el bisfenol-A (BPA), las dioxinas y los ftalatos.

En primer lugar, la genisteína es una fuente común de fitoestrógenos en la dieta. Varios análisis han puesto de manifiesto, incluso, que los bebés alimentados con leche de soja tienen una mayor exposición a ella y, por lo tanto, una mayor susceptibilidad a desarrollar leiomiomas (Setchell *et al.*, 1997; Hoey *et al.*, 2004, McWilliams y Chennathukuzhi, 2017).

En segundo término, existe evidencia de que el BPA está relacionado con la patogénesis del leiomioma, ya que es capaz de unirse y activar el receptor de estrógenos RE α , al tiempo que promueve la expresión de IGF-1 y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), favoreciendo el crecimiento de estos tumores (Sengupta *et al.*, 2013; Shen *et al.*, 2014).

Un estudio muy reciente, realizado por Li y otros (2019), ha descubierto que el bisfenol-A (BPA) incentiva la expresión génica del receptor estrogénico de membrana GPR30, induciendo así la proliferación de las células leiomiomatosas.

5.6. Obesidad

En cuanto a la obesidad, diversos análisis han asociado un índice de masa corporal (IMC) alto con un incremento moderado en el desarrollo de leiomiomas (Ross *et al.*, 1986; Terry *et al.*, 2007; Wise y Laughlin-Tommaso, 2016). Un trabajo hecho por Templeman *et al.* (2009) encontró una mayor incidencia de leiomiomas tratados quirúrgicamente en mujeres que ganaron 20 kg que en aquellas que ganaron 10. El tejido adiposo es el responsable de la conversión periférica de los andrógenos libres en estrona, por lo que un aumento de la grasa corporal puede llevar a una sobreproducción de estrógenos. Además, las mujeres obesas presentan una producción hepática disminuida de globulina fijadora de hormonas sexuales (SHGB), lo que deriva en más estrógenos activos libres. Asimismo, la obesidad se asocia a una mayor producción de adipocinas y citocinas, lo que incrementaría los niveles de especies reactivas de oxígeno (ROS), y con ello, favorecería la deposición de MEC (Alpay *et al.*, 2006; Maggio *et al.*, 2008; Pavone *et al.*, 2018; Soave y Marci, 2018).

Sin embargo, un estudio relativamente reciente publicado por Vignini *et al.* (2017) ha supuesto que la grasa visceral, en lugar del IMC, podría considerarse un factor de riesgo en el crecimiento y desarrollo de leiomiomas.

5.7. Estilo de vida y dieta

Los datos sobre la relación de la **actividad física** y el riesgo de presentar leiomiomas uterinos son dudosos, pero se le asocia un efecto protector (Wise y Laughlin-Tommaso, 2016). El ejercicio es responsable de reducir los niveles de hormonas endógenas y aumentar los de SHBG (Pavone *et al.*, 2018). De hecho, Baird y sus colaboradores (2007) demostraron que hay una asociación inversa entre la actividad física y el riesgo de desarrollar estos tumores.

El **estrés** tiene un posible papel en la patogénesis de los leiomiomas, pues al activar el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, conduce a un aumento de los niveles de estrógenos y progesterona. Además, las hormonas del estrés, entre ellas el cortisol, permiten regular positivamente varios factores de crecimiento, citocinas y metaloproteinasas de la matriz extracelular (MEC) (Sparic *et al.*, 2016; Wise y Laughlin-Tommaso, 2016).

Por su parte, los estudios epidemiológicos que relacionan el hecho de fumar con los leiomiomas no son del todo claros. Los primeros estudios sugirieron un efecto protector del **tabaco** en la formación de dichas neoplasias (Templeman *et al.*, 2009); sin embargo, trabajos posteriores mostraron un mayor riesgo provocado por el tabaquismo (Dragomir *et al.*, 2010). De este modo, trabajos más actuales, como el de Chiaffarino *et al.* (2016), no han encontrado una relación significativa entre el consumo de tabaco y el riesgo de desarrollar leiomiomas, por lo que se requiere más investigación al respecto.

De otro lado, en la literatura parece aceptado el hecho de que el **alcohol y la cafeína** sí pueden aumentar los niveles de hormonas endógenas (Sparic *et al.*, 2016). Según una investigación de Wise *et al.* (2004), hay una correlación positiva entre el consumo de alcohol, concretamente la cerveza, con el riesgo de leiomiomas uterinos en mujeres de origen africano. En este mismo estudio, el consumo de cafeína, en cambio, no estaba relacionado con el riesgo de padecerlos en general. Al igual que ocurre con el tabaco, se necesitan más estudios para esclarecer dicho vínculo.

Finalmente, en cuanto a la **dieta**, Chiaffarino *et al.* (1999) en un estudio comparativo de casos y controles, demostró que el consumo de carnes rojas y jamón aumentaba el riesgo de leiomiomas, mientras que la ingesta de pescados, frutas y verduras se asociaba con un menor riesgo. Además, años más tarde, Wise *et al.* (2014) pusieron de manifiesto una correlación positiva entre el consumo de pescados de carne oscura, ricos en ácidos grasos omega-3 de cadena larga, con una mayor probabilidad de desarrollar la enfermedad. Un estudio más actual, realizado por Ismail y Mohamed (2016) y basado en un grupo de 300 mujeres –algunas diagnosticadas con leiomiomas y otras sanas–, reveló

que un mayor consumo de carne y grasas está asociado significativamente con un mayor riesgo de leiomiomas, en contraste con la ingesta de frutas, verduras y granos, corroborando así los datos anteriores y la influencia de la dieta en su aparición.

Como ya se ha mencionado anteriormente, las mujeres asiáticas poseen un menor riesgo de desarrollar leiomiomas en comparación con las mujeres afroamericanas o caucásicas. Se ha supuesto que esto puede ser debido a que siguen una dieta rica en soja, la cual presenta isoflavonas (genisteína), un compuesto químico similar a los estrógenos, que puede provocar efectos antiestrogénicos, al unirse a los receptores de estrógenos (RE α) (Rietjens *et al.*, 2016). No obstante, un estudio de cohorte prospectivo llevado a cabo por Gao y Wang (2018) ha constatado que el consumo frecuente de soja conlleva un alto riesgo de padecer leiomioma uterino.

Asimismo, investigaciones actuales realizadas por Brakta *et al.* (2015) han demostrado que la vitamina D disminuye la proliferación de las células leiomiomatosas *in vitro* y en modelos animales *in vivo*, por lo que la deficiencia de vitamina D incrementa el riesgo de padecer leiomiomas. Este mismo estudio demostró que las mujeres negras poseen niveles más bajos de esta vitamina en comparación con las mujeres blancas y que los leiomiomas expresan niveles más bajos del receptor de vitamina D (VDR), a diferencia del miometrio adyacente. Sabiendo que las principales fuentes de vitamina D son la exposición a la luz solar y la dieta y que la alta pigmentación de los afroamericanos disminuye la absorción de los rayos ultravioleta, parece lógico suponer que por estas razones dicho grupo étnico tenga una mayor deficiencia de vitamina D. El efecto positivo de la vitamina D ha sido probado recientemente en pacientes con leiomiomas (Hajhashemi *et al.*, 2019), demostrando la reducción del tamaño del leiomioma con la administración de vitamina D.

6. TRATAMIENTOS

El tratamiento de los leiomiomas uterinos debe ser individualizado, atendiendo a diversos factores tales como la edad del paciente, los signos y síntomas, el tamaño de los tumores y el deseo de preservar la fertilidad y minimizar al máximo los efectos secundarios (Sohn *et al.*, 2018). Las opciones de tratamiento son abordadas desde un punto de vista farmacológico, quirúrgico y por técnicas de acceso mínimo.

6.1. Tratamientos farmacológicos

Uno de los fármacos más ampliamente utilizados hasta hace poco tiempo, son los **análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH)**. Al unirse a los

receptores de GnRH, estos análogos aumentan inicialmente la secreción de las hormonas luteinizante (LH) y estimulante del folículo (FSH), que es seguida de una desensibilización para producir finalmente una inhibición del eje hipotálamo-hipófisis-ovario. Como consecuencia, la secreción menor de FSH y LH origina una supresión de los niveles de estrógenos y progesterona, que alcanzan los niveles postmenopáusicos. Por lo tanto, su mecanismo de acción actúa contra los efectos proliferativos de los estrógenos y la progesterona (Chabbert-Buffet *et al.*, 2014; Hoffman *et al.*, 2014).

Los resultados con la administración de los análogos de GnRH comprenden una disminución importante del volumen del útero y de los leiomiomas, así como la pérdida de sangre y corrección de la anemia, constituyendo una ventaja importante antes de la cirugía. Por desgracia, después de interrumpir el tratamiento, los leiomiomas vuelven a proliferar, y, junto a los efectos secundarios asociados, como la disminución de la densidad ósea y el hipoestrogenismo, hace que su uso no sea aconsejado en la actualidad (Chabbert-Buffet *et al.*, 2014; Khan *et al.*, 2014; Sohn *et al.*, 2018) o al menos se restrinja su utilización a un máximo de 6 meses (Farris *et al.*, 2019).

Del mismo modo, se emplean los **anticonceptivos orales combinados (ACO)**, recetados únicamente para reducir el sangrado menstrual abundante asociado a los leiomiomas, ya que no hay suficientes evidencias actuales para afirmar que puedan prevenir la aparición de estos tumores o disminuir el tamaño de los ya existentes (Qin *et al.*, 2013; Sohn *et al.*, 2018). Su mecanismo de acción consiste en inhibir la ovulación al suprimir la GnRH liberada por el hipotálamo, lo cual evita la secreción de FSH y LH.

Asimismo, el **sistema intrauterino, (DIU), de liberación de levonorgestrel (LNG-IUS)**, también es usado para disminuir la pérdida de sangre y constituye una opción de tratamiento a largo plazo, pues es efectivo hasta 5 años. Además, produce efectos secundarios mínimos y no requiere de una administración diaria por parte del paciente, lo que supone una ventaja con respecto a los ACO (Sohn *et al.*, 2018). Sin embargo, se han publicado estudios sobre su efecto negativo en el tamaño del leiomioma y del útero (Naki *et al.*, 2010).

Los **moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM)**, por su parte, constituyen otra de las terapias utilizadas. Se trata de compuestos sintéticos que se unen a los receptores estrogénicos para desencadenar efectos específicos actuando como agonistas en algunos tejidos y como antagonistas en otros. Cuando actúan como antagonistas su mecanismo de acción es bloquear la actividad de los estrógenos. Ejemplos de SERM son el tamoxifeno y el raloxifeno (Khan *et al.*, 2014). En un pequeño estudio,

el tratamiento con tamoxifeno produjo una mejora en la pérdida de sangre menstrual, pero no en el tamaño de los leiomiomas. Esto último, junto con los efectos secundarios asociados, tales como mareos, sofocos y engrosamiento endometrial benigno, hacen que su empleo no se recomiende para los leiomiomas sintomáticos (Sohn *et al.*, 2018). En cuanto al raloxifeno, se necesitan más estudios para determinar su potencial contra dichas neoplasias (Farris *et al.*, 2019).

Otro desarrollo fundamental ha sido la reciente introducción de los llamados **moduladores selectivos de los receptores de progesterona (SPRM)**. Al igual que los SERM, los SPRM ejercen efectos agonistas o antagonistas cuando se unen a los receptores de progesterona (RP). La mifepristona fue el primer antagonista de RP en sintetizarse y ha sido usado clínicamente durante más de 25 años. Los primeros ensayos con este compuesto demostraron una disminución del sangrado y del volumen uterino; no obstante, estudios más recientes han mostrado resultados contradictorios en cuanto a la reducción del volumen de los leiomiomas (Sohn *et al.*, 2018; Farris *et al.*, 2019). A pesar de ello, en 2014, en un estudio realizado por Yerushalmi y sus colaboradores, se comprobó que el tratamiento con mifepristona vaginal redujo significativamente el volumen del tumor.

Otro de los SPRM más utilizados actualmente es el **acetato de ulipristal (UPA)**. Tras varios estudios realizados en la última década, se ha aceptado el uso de este tratamiento para facilitar la cirugía o mejorar la intervención quirúrgica después de la reducción del volumen de los leiomiomas y restaurar los niveles preoperatorios de hemoglobina. Además, se han observado escasos efectos adversos como sofocos y dolor de cabeza (Farris *et al.*, 2019). Sin embargo, en mayo del 2018 la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) recomendó la contraindicación cuando se observan complicaciones hepáticas⁷.

Recientemente, Lewis *et al.* (2019) demostraron otro de los efectos del tratamiento con UPA, la disminución significativa de varios componentes de la matriz extracelular en los leiomiomas al reducir la expresión del factor de crecimiento transformante β (TGF- β), implicado en la formación de MEC.

Un posible tratamiento, no en uso todavía, sería **la vitamina D**, la cual se ha establecido recientemente como un prometedor compuesto natural para la prevención y el tratamiento temprano de los leiomiomas uterinos, ya que se ha demostrado su papel en

⁷ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/esmya>

la reducción del crecimiento de estos tumores y de algunos factores de crecimiento relacionados con la proliferación celular y el depósito de MEC (Ali *et al.*, 2019).

6.2. Tratamientos quirúrgicos

A pesar de que las terapias farmacológicas puedan mejorar la pérdida de sangre o el dolor pélvico, en la mayoría de los casos es necesaria la extirpación quirúrgica de los leiomiomas mediante histerectomía o miomectomía.

La **histerectomía** o extracción del útero es el tratamiento quirúrgico más efectivo y más frecuente contra los leiomiomas, ya que es el único que previene la recurrencia de nuevos tumores. En España, la cirugía sigue siendo la terapia más utilizada (Monleón *et al.*, 2018). Sin embargo, no es aceptado por muchas mujeres, ya sea porque quieren preservar su fertilidad o por ser más invasivo que los demás tratamientos. Se puede realizar por vía vaginal, abdominal o por laparoscopia, siendo la vaginal la que reporta menos complicaciones. Las desventajas asociadas a la histerectomía incluyen complicaciones médicas, como un mayor riesgo de transfusión por una pérdida de sangre importante y episodios febriles (Hoffman *et al.*, 2014; Stewart, 2015).

Por su parte, la **miomectomía** o extracción de los leiomiomas constituye una opción para aquellas mujeres que sean sintomáticas y quieran preservar su fertilidad o para quienes rechazan la histerectomía. La extirpación de los leiomiomas se puede realizar por vía laparoscópica, histeroscópica o mediante una laparatomía (miomectomía abdominal), siendo la miomectomía histeroscópica la mejor opción terapéutica para las mujeres con leiomiomas submucosos y la abdominal, para el tratamiento de leiomiomas intramurales y submucosos (Stewart, 2015). Como desventaja, se puede advertir que después de la miomectomía son más frecuentes la reaparición de leiomiomas en comparación a la histerectomía, además de aumentar los problemas de implantación embrionaria (Hoffman *et al.*, 2014).

6.3. Técnicas alternativas

En los últimos años se han introducido varias opciones de tratamiento no quirúrgico mínimamente invasivo, que no solo conservan el útero y, por lo tanto, la fertilidad, sino que también reducen el tiempo de recuperación. Una de ellas es la **embolización de las arterias uterinas (UAE)**, una técnica en la que se administran microesferas de alcohol polivinílico a través de un catéter en las arterias uterinas. Durante la UAE, se coloca un catéter en cualquier arteria femoral y se avanza bajo orientación fluoroscópica hasta llegar a las dos arterias uterinas. De esta manera, se bloquea el flujo sanguíneo a los leiomiomas

y, por consiguiente, decrecen. En comparación a la histerectomía y miomectomía, la hospitalización es mucho más breve (Hoffman *et al.*, 2014) (Fig.7).

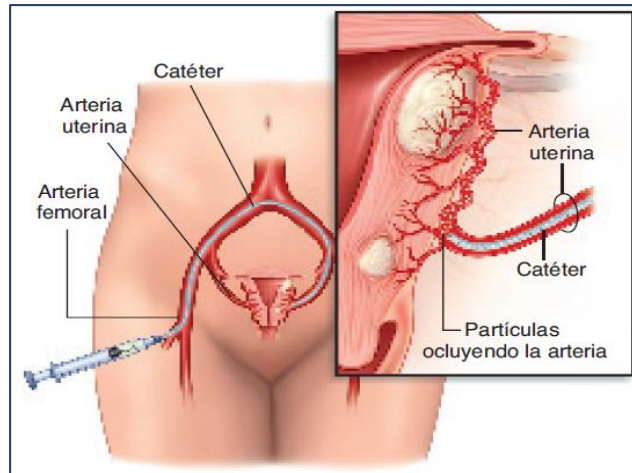


Figura 7. Diagrama de embolización de las arterias uterinas.
Tomada de Hoffman *et al.* (2014, p. 256)

También la **ecografía focalizada y orientada por resonancia magnética (MRgFUS)** es una técnica eficaz y segura, considerándose una alternativa con mínima penetración para tratar leiomiomas. Su mecanismo de acción se basa en administrar una serie de ultrasonidos de alto poder a tal grado que el calor provoca necrosis a los leiomiomas. Como ventajas en la aplicación de esta técnica se ha descrito que no se requiere de anestesia general y la recuperación del paciente es relativamente rápida. Además, se han observado pocos efectos secundarios, tales como quemaduras en la piel. Sin embargo, no todas las mujeres son aptas para este procedimiento ya que depende de su deseo de conservar la fertilidad, de la presencia de cicatrices y heridas en la zona a tratar o de la localización de los leiomiomas cerca de diversos órganos (Hoffman *et al.*, 2014; Donnez y Dolmans, 2016).

De otra parte, se han analizado otros métodos para inducir la necrosis y la disminución de los leiomiomas, como la **vaporización con láser** o la **crioterapia**; no obstante, se necesitan más datos al respecto (Hoffman *et al.*, 2014).

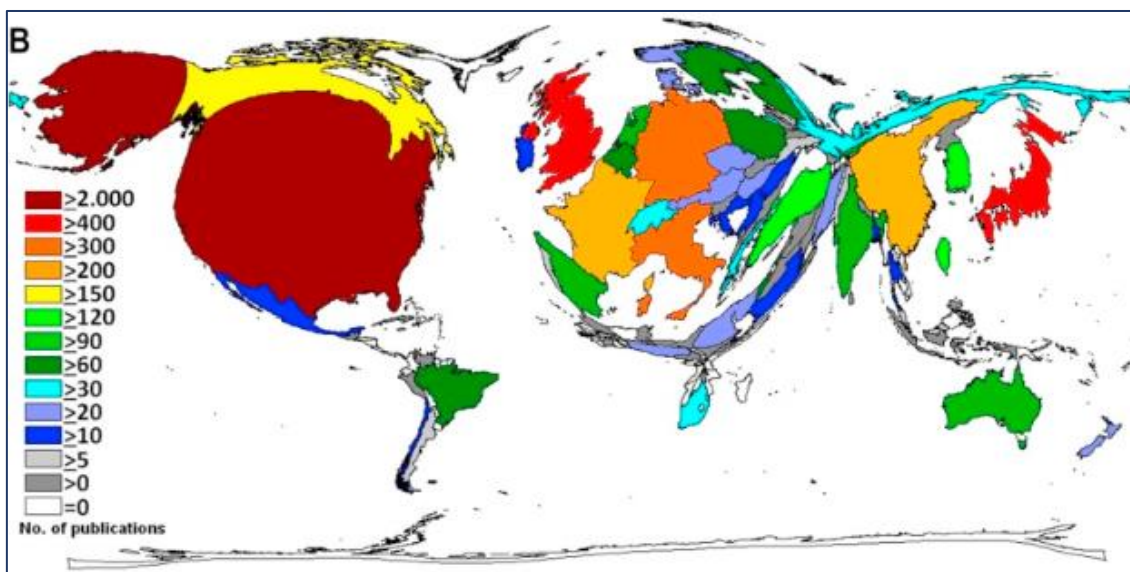
Y se han estudiado también otros métodos basados en la **oclusión de las arterias uterinas**, bien a través de la ligadura de ambas arterias por vía laparoscópica o bien mediante la colocación de pinzas de manera temporal en las arterias uterinas, de manera que se produce un bloqueo del suministro de sangre a los leiomiomas provocando una reducción de su tamaño. A pesar de ello, al igual que las técnicas anteriormente mencionadas, se necesitan más investigaciones que corroboren su eficacia (Hoffman *et al.*, 2014; Donnez y Dolmans, 2016).

7. INVESTIGACIÓN GLOBAL DE LEIOMIOMAS UTERINOS

A pesar de que los leiomiomas uterinos son la causa más frecuente de histerectomía, hoy en día su etiología sigue sin estar clara. Esto, junto a la morbilidad significativa asociada y el deterioro en la actividad diaria de mujeres de todo el mundo, se ha considerado crucial el estudio de estas neoplasias. Y es ante este hecho que debemos preguntarnos: ¿es la investigación actual realmente eficaz en el avance en el conocimiento de los leiomiomas uterinos?

A este respecto, un estudio reciente, realizado por Brüggmann y sus colaboradores (2018), ha examinado la investigación a nivel mundial de los leiomiomas uterinos. Así pues, han observado un increíble aumento en el número de publicaciones sobre leiomiomas a partir de 1990, alcanzando la cifra de más de 300 publicaciones al año después de 2013. En cuanto a los países más activos en la investigación de leiomiomas, EE.UU. ocupa una posición de liderazgo, con más de 2000 publicaciones al año, seguido del Reino Unido, Japón y Alemania. España, sin embargo, no supera los 90 artículos anuales (Fig. 8). Esto no es raro al tratarse de países con altos ingresos y nivel de industrialización. Curiosamente, cuando se evaluó cada país en términos socioeconómicos, Taiwán se mostró como el país con mayor actividad en investigación de leiomiomas, a la par que Finlandia y otros países escandinavos, que son los más eficaces y eficientes en sus investigaciones teniendo en cuenta el tamaño de su población.

Estos datos denotan que, a pesar del aumento de la investigación de leiomiomas uterinos en las tres últimas décadas, aún es insuficiente y, además, no solo depende del nivel de recursos de cada país, sino del interés en invertir en investigación de alta calidad.



8. CONCLUSIONES

- I. La progesterona parece ser el mitógeno principal en la patogénesis de los leiomiomas, regulando la transcripción de ciertos factores de crecimiento involucrados en el depósito de MEC, así como la ruta Wnt/ β -catenina. Serán esenciales estudios futuros que evalúen más a fondo vías moleculares para hacer inferencias más fuertes con respecto a los factores de riesgo y mecanismos de formación de los leiomiomas.
- II. Aunque se conocen una gran variedad de factores de riesgo, la raza negra y la edad son los que ofrecen datos más fiables en cuanto a su efecto positivo en el crecimiento y desarrollo de los leiomiomas.
- III. Las opciones de tratamiento actuales para estas neoplasias son principalmente quirúrgicas. Sin embargo, el impacto perjudicial que suponen en la función reproductiva hace que no resulten las más adecuadas. Así, los tratamientos farmacológicos ofrecen una oportunidad para mantener la fertilidad. Actualmente, los SPRM son los más prometedores, como el acetato de ulipristal (UPA).
- IV. Debido a su papel crucial en la formación, desarrollo y estructura de los leiomiomas, la matriz extracelular (MEC) podría suponer un enfoque novedoso en el tratamiento de dichos tumores, al igual que la vitamina D, la cual se ha postulado como una de las opciones más seguras, teniendo en cuenta su origen natural y disponibilidad.

CONCLUSIONS

- I. Progesterone appears to be the main mitogen in the pathogenesis of leiomyomas, regulating the transcription of certain growth factors involved in the deposition of ECM, as well as the Wnt / β -catenin pathway. Future studies that further evaluate molecular pathways to make stronger inferences regarding risk factors and leiomyoma formation mechanisms will be essential.
- II. Although a wide variety of risk factors are known, black race and age are the ones that offer the most reliable data regarding their positive effect on the growth and development of leiomyomas.
- III. Current treatment options for these neoplasms are mainly surgical. However, the harmful impact they have on reproductive function makes them not the

most appropriate. Thus, pharmacological treatments offer an opportunity to maintain fertility. Currently, SPRMs are the most promising, such as ulipristal acetate (UPA).

IV. Due to its crucial role in the formation, development and structure of leiomyomas, the extracellular matrix (ECM) could be a novel approach in the treatment of such tumors, like vitamin D, which has been postulated as one of the safest options, taking into account its natural origin and availability.

9. BIBLIOGRAFÍA

- Ali, M., Al-Hendy, A. y Yang, Q. (2019). Vitamin D, a promising natural compound with anti-uterine fibroid characteristics. *Fertility and Sterility*, 111(2), 268-269. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.11.004
- Alpay, Z., Saed, G. M. y Diamond, M. P. (2006). Female infertility and free radicals: potential role in adhesions and endometriosis. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation*, 13(6), 390-398. doi: 10.1016/j.jsig.2006.05.002
- Arleo, E. K., Schwartz, P. E., Hui, P. y McCarthy, S. (2015). Review of leiomyoma variants. *American Journal of Roentgenology*, 205(4), 912-921. doi: 10.2214/AJR.14.13946
- Baird, D. D. y Dunson, D. B. (2003). Why is parity protective for uterine fibroids?. *Epidemiology*, 14(2), 247-250. doi: 10.1097/01.EDE.0000054360.61254.27
- Baird, D. D., Dunson, D. B., Hill, M. C., Cousins, D. y 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. doi: 10.1067/mob.2003.99
- (2007). Association of physical activity with development of uterine leiomyoma. *American Journal of Epidemiology*, 165(2), 157-163. doi: 10.1093/aje/kwj363
- Bell, S. W., Kempson, R. L. y Hendrickson, M. R. (1994). Problematic uterine smooth muscle neoplasms. A clinicopathologic study of 213 cases. *American Journal of Surgical Pathology*, 18(6), 535-558.
- Benassayag, C., Leroy, M. J., Rigourd, V., Robert, B., Honoré, J., Mignot, T. M. ... Ferré, F. (1999). Estrogen receptors (ERalpha/ERbeta) in normal and pathological growth of the human myometrium: pregnancy and leiomyoma. *American Journal of Physiology*, 276(6), E1112-E1118. doi: 10.1152/ajpendo.1999.276.6.E1112
- Blake, R. E. (2007). Leiomyomata uteri: hormonal and molecular determinants of growth. *Journal of the National Medical Association*, 99(10), 1170-1184.
- Borahay, M. A., Al-Hendy, A., Kilic, G. S. y Boehning, D. (2015). Signaling Pathways in Leiomyoma: Understanding Pathobiology and Implications for Therapy. *Molecular Medicine*, 21(1), 242-256. doi: 10.2119/molmed.2014.00053
- Borahay, M. A., Asoglu, M. R., Mas, A., Adam, S., Kilic, G. S. y Al-Hendy, A. (2017). Estrogen Receptors and Signaling in Fibroids: Role in Pathobiology and Therapeutic Implications. *Reproductive sciences*, 24(9), 1235-1244. doi: 10.1177/1933719116678686
- Brakta, S., Diamond, J. S., Al-Hendy, A., Diamond, M. P. y Kalder, S. K. (2015). The role of vitamin D in uterine fibroid biology. *Fertility and Sterility*, 104(3), 698-706. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.05.031
- Brandon, D. D., Bethea, C. L., Strawn, E. Y., Novy, M. J., Burry, K. A., Harrington, M. S., ... Clinton, G. M. (1993). Progesterone receptor messenger ribonucleic acid and protein are overexpressed in human uterine leiomyomas. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 169(1), 78-85. doi: 10.1016/0002-9378(93)90135-6
- Brüggmann, D., Louwen, F., Braun, T., Klingelhöfer, D., Bauer, J., Bendels, M. H., ... Groneberg, D. A. (2018). The uterine fibroid/myoma tumour: analysis of the global research architecture using density-equalizing mapping. *Reproductive Biomedicine Online*, 36(2), 227-238. doi: 10.1016/j.rbmo.2017.10.112
- Bulun, S. E. (2013). Uterine fibroids. *New England Journal of Medicine*, 369(14), 1344-1355. doi: 10.1056/NEJMra1209993
- Bulun, S. E., Simpson, E. R. y Word, R. A. (1994). Expression of the CYP19 gene and its product aromatase cytochrome P450 in human

- uterine leiomyoma tissues and cells in culture. *Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 78(3), 736-743. doi: 10.1210/jcem.78.3.8126151
- Chabbert-Buffet, N., Esber, N. y Bouchard, P. (2014). Fibroid growth and medical options for treatment. *Fertility and Sterility*, 102(3), 630-639. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.07.1238
- Chiaffarino, F., Parazzini, F., La Vecchia, C., Chatenoud, L., Di Cintio, E. y Marsico, S. (1999). Diet and uterine myomas. *Obstetrics and gynecology*, 94(3), 395-398. doi: 10.1016/s0029-7844(99)00305-1
- Chiaffarino, F., Ricci, E., Cipriani, S., Chiantera, V. y Parazzini, F. (2016). Cigarette smoking and risk of uterine myoma: systematic review and meta-analysis. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, 197, 63-71. doi: 10.1016/j.ejogrb.2015.11.023
- Donnez, J. y Dolmans, M. M. (2016). Uterine fibroid management: from the present to the future. *Human reproduction update*, 22(6), 665-686. doi: 10.1093/humupd/dmw023
- Dragomir, A. D., Schroeder, J. C., Connolly, A., Kupper, L. L., Hill, M. C., Olshan, A. F. y Baird, D. D. (2010). Potential risk factors associated with subtypes of uterine leiomyomata. *Reproductive Sciences*, 17(11), 1029-1035. doi: 10.1177/19337191110376979
- Eltoukhi, H. M., Modi, M. N., Weston, M., Armstrong, A. Y. y Stewart, E. A. (2014). The health disparities of uterine fibroid tumors for African American women: a public health issue. *American Journal Obstetrics and Gynecology*, 210(3), 194-199. doi: 10.1016/j.ajog.2013.08.008
- Farris, M., Bastianelli, C., Rosato, E., Brosens, I. y Benagiano, G. (2019). Uterine fibroids: an update on current and emerging medical treatment options. *Therapeutics and clinical risk management*, 15, 157-178. doi: 10.2147/TCRM.S147318
- Flake, G.P., Andersen, J. y Dixon, D. (2003). Etiology and pathogenesis of uterine leiomyomas: a review. *Environmental health perspectives*, 111(8), 1037-1054. doi: 10.1289/ehp.5787
- Flake, G. P., Moore, A. B., Sutton, D., Kissling, G. E., Horton, J., Wicker, B., ... Dixon, D. (2013). The natural history of uterine leiomyomas: light and electron microscopic studies of fibroid phases, interstitial ischemia, inanosis, and reclamation. *Obstetrics and Gynecology International*, 2013(528376), 1-20. doi: 10.1155/2013/528376
- Flake G. P., Moore, A. B., Sutton, D., Flagler, N., Clayton, N., Kissling, G. E., ... Dixon, D. (2018). The Life Cycle of the Uterine Fibroid Myocyte. *Current Obstetrics and Gynecology Reports*, 7(2), 97-105. doi: 10.1007/s13669-018-0241-7
- Fujisawa, C. y Castellot, J.J. Jr. (2014). Matrix production and remodeling as therapeutic targets for uterine leiomyoma. *Journal of cell communication and signaling*, 8(3), 179-194. doi: 10.1007/s12079-014-0234-x
- Galindo, L. J., Hernández-Beeftink, T., Salas, A., Jung, Y., Reyes, R., Montes de Oca, F., Hernández, M. y Almeida, T. A. (2018). HMGA2 y MED12 alterations frequently co-occur in uterine leiomyomas. *Gynecology Oncology*, 150(3), 562-568. doi: 10.1016/j.ygyno.2018.07.007
- Gao, M. y Wang, H. (2018). Frequent milk and soybean consumption are high risks for uterine leiomyoma. *Medicine (Baltimore)*, 97(41), e12009. doi: 10.1097/MD.00000000000012009
- Giuliani, A., Greco, S., Pacilè, S., Zannotti, A., Carpini, G. D., Tromba, G., ... Ciarmela, P. (2019). Advanced 3D Imaging of Uterine Leiomyoma's Morphology by Propagation-based Phase-Contrast Microtomography. *Scientific Reports*, 9(1), 10580. doi: 10.1038/s41598-019-47048-0
- Gupta, S., Jose, J. y Manyonda, I. T. (2008). Clinical presentation of fibroids. *Best practice and research. Clinical obstetrics and gynaecology*, 22(4), 615-626. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2008.01.008 /
- Hajhashemi, M., Ansari, M., Haghollahi, F. y Eslami, B. (2019). The effect of vitamin D supplementation on the size of uterine leiomyoma in women with vitamin D deficiency. *Caspian Journal of Internal Medicine*, 10(2), 125-131. doi: 10.22088/cjim.10.2.125
- Hayden, M. A., Ordulu, Z., Gallagher, C. S., Quade, B. J., Anchan, R. M., Middleton, N. R., ... Morton, C. C. (2018). Clinical, pathologic, cytogenetic, and molecular profiling in self-identified black women with uterine leiomyomata. *Cancer Genetics*, 222-223, 1-8. doi: 10.1016/j.cancergen.2018.01.001
- Hoey, L., Rowland, I. R., Lloyd, A. S., Clarke, D. B. y Wiseman, H. (2004). Influence of soya-based infant formula consumption on isoflavone and gut microflora metabolite concentrations in urine and on faecal microflora composition and metabolic activity in infants and children. *British Journal of Nutrition*, 91(4), 607-616. doi: 10.1079/BJN20031083
- Hoffman, B. L., Schorge, J. O., Schaffer, J. I., Halvorson, L. M., Bradshaw, K. D. y Cunningham, F. G. (2014). Tumores pélvicos. En *Williams Ginecología* (pp. 247-259). Dallas: McGraw Hill Education.
- Holdsworth-Carson, S. J., Zhao, D., Cann, L., Bittinger, S., Nowell, C. J. y Rogers, P. A. (2016). Differences in the cellular composition of small versus large uterine fibroids. *Reproduction*, 152(5), 467-80. doi: 10.1530/REP-16-0216

- Huyck, K. L., Panhuysen, C. I., Cuenco, K. T., Zhang, J., Goldhammer, H., Jones, E. S., ... Morton, C. C. (2008). The impact of race as a risk factor for symptom severity and age at diagnosis of uterine leiomyomata among affected sisters. *American journal of obstetrics and gynecology*, *198*(2), 168.e1–168.e9. doi: 10.1016/j.ajog.2007.05.038
- Ishikawa, H., Reierstad, S., Demura, M., Rademaker, A. W., Kasai, T., Inoue, M., ... Bulun, S. E. (2009). High aromatase expression in uterine leiomyoma tissue of African-American women. *Journal of clinical endocrinology and metabolism*, *94*(5), 1752-1756. doi: 10.1210/jc.2008-2327
- Ishikawa, H., Ishi, K., Serna, V. A., Kakazu, R., Bulun, S. E. y Kurita, T. (2010). Progesterone is essential for maintenance and growth of uterine leiomyoma. *Endocrinology*, *151*(6), 2433-2442. doi: 10.1210/en.2009-1225
- Islam, M. S., Ciavattini, A., Petraglia, F., Castellucci, M. y Ciarmela, P. (2018). Extracellular matrix in uterine leiomyoma pathogenesis: a potential target for future therapeutics. *Human reproduction update*, *24*(1), 59-85. doi: 10.1093/humupd/dmx032
- Islam, M. S., Protic, O., Strottoni, P., Grechi, G., Lamanna, P., Petraglia, F., Castellucci, M. y Ciarmela, P. (2013). Complex networks of multiple factors in the pathogenesis of uterine leiomyoma. *Fertility and Sterility*, *100*(1), 178-193. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.03.007
- Ismail, N. y Mohamed, S. (2016). Diet, Physical Activity and Uterine Fibroids. *Alexandria Scientific Nursing Journal*, *18*(2), 15-32.
- Kasap, B., Turgan, N. O., Edgünlü, T., Duran, M., Akbaba, E. y Öner, G. (2016). G-protein-coupled estrogen receptor-30 gene polymorphisms are associated with uterine leiomyoma risk. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*, *16*(1). doi: 10.17305/bjbms.2016.683
- Katz, T.A., Yang, Q., Treviño, L.S., Walker, C. L. y Al-Hendy, A. (2016). Endocrine disrupting chemicals and uterine fibroids. *Fertility and Sterility*, *106*(4), 967-977. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.08.023
- Khan, A. T., Shehmar, M. y Gupta, J. K. (2014). Uterine fibroids: current perspectives. *International Journal of Women's Health*, *6*, 95–114. doi: 10.2147/IJWH.S51083
- Kim, J. H., Choi, Y. J., Kim, D. C. y Lee, S. J. (2010). Leiomyosarcoma arising in a patient with a prior mitotically active leiomyoma. *Japan Society of Obstetrics and Gynecology*, *36*(1), 187-190. doi: 10.1111/j.1447-0756.2009.01117.x
- Kim, J. J. y Sefton, E. C. (2012). The role of progesterone signaling in the pathogenesis of uterine leiomyoma. *Molecular and Cellular Endocrinology*, *358*(2), 223-231. doi: 10.1016/j.mce.2011.05.044
- Kim, J. J., Kurita, T. y Bulun, S. E. (2013). Progesterone action in endometrial cancer, endometriosis, uterine fibroids, and breast cancer. *Endocrine Reviews*, *34*(1), 130–162. doi: 10.1210/er.2012-1043
- Klemke, M., Meyer, A., Nezhad, M. H, Bartnizke, S., Drieschner, N., Frantzen, C., ... Bullerdiek, J. (2009). Overexpression of HMGA2 in uterine leiomyomas points to its general role for the pathogenesis of the disease. *Genes Chromosomes Cancer*, *48*(2), 171-178. doi: 10.1002/gcc.20627
- Ko, Y., Jamaluddin, M. F. B., Adebayo, M., Bajwa, P., Scott, R. J., Dharmarajan, A. M., Nahar, P. y Tanwar, P. S. (2018). Extracellular matrix (ECM) activates β -catenin signaling in uterine fibroids. *Reproduction*, *155*(1), 61-71. doi: 0.1530/REP-17-0339
- Laughlin, S. K., Herring, A. H., Savitz, D. A., Olshan, A. F., Fielding, J. R., Hartmann, K. E. y Baird, D. D. (2010). Prenancy-related fibroid reduction. *Fertility and Sterility*, *94*(6), 2421-2423. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.03.035
- Levin E. R. (2009). Plasma membrane estrogen receptors. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*, *20*(10), 477–482. doi: 10.1016/j.tem.2009.06.009.
- Lewis, T. D., Malik, M., Britten, J., Parikh, T., Cox, J. y 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. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.12.026
- Li, Z., Lu, Q., Ding, B., Xu, J. y Shen, Y. (2019). Bisphenol A promotes the proliferation of leiomyoma cells by GPR30-EGFR signaling pathway. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, *45*(7), 1277-1285. doi: 10.1111/jog.13972
- Maggio, M., Lauretani, F., Basaria, S., Ceda, G. P., Bandinelli, S., Metter, E. J., ... Ferrucci, L. (2008). Sex hormone binding globulin levels across the adult lifespan in women--the role of body mass index and fasting insulin. *Journal of Endocrinological Investigation*, *31*(7), 597-601. doi: 10.1007/BF03345608
- Mäkinen, N., Mehine, M., Tolvanen, J., Kaasinen, E., Li, Y., Lehtonen, H. J., ... Aaltonen, L. A. (2011). MED12, the Mediator Complex Subunit 12 Gene, Is Mutated at High Frequency in Uterine Leiomyomas. *Science*, *334*(6053), 252-255. doi: 10.1126/science.1208930
- Malvasi, A., Cavallotti, C., Morroni, M., Lorenzi, T., Dell'Edera, D., Nicolardi, G. y Tinelli, A. (2012). Uterine fibroid pseudocapsule studied by transmission electron microscopy. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, *162*(2), 187-191. doi: 10.1016/j.ejogrb.2012.02.017.

- Manta, L., Suciú, N., Toader, O., Purcărea, R. M., Constantin, A. y Popa, F. (2016). The etiopathogenesis of uterine fibromatosis. *Journal of medicine and life*, 9(1), 39–45.
- Marshall, L. M., Spiegelman, D., Barbieri, R. L., Goldaman, M. B., Manson, J. E., Colditz, G. A., Willett, W. C. y Hunter, D. J. (1997). Variation in the Incidence of Uterine Leiomyoma Among Premenopausal Women by Age and Race. *Obstetrics and Gynecology*, 90(6), 967-973. doi: 10.1016/s0029-7844(97)00534-6
- Marshall, L. M., Spiegelman, D., Goldman, M. B., Manson, J. E., Colditz, G. A., Barbieri, R. L., Stampfer, M. J. y Hunter, D. J. (1998). A prospective study of reproductive factors and oral contraceptive use in relation to the risk of uterine leiomyomata. *Fertility and Sterility*, 70(3), 432-439. doi: 10.1016/s0015-0282(98)00208-8
- Maruo, T., Matsuo, H., Samoto, T., Shimomura, Y., Kurachi, O., Gao, Z., ... Johansson, E. (2000). Effects of progesterone on uterine leiomyoma growth and apoptosis. *Steroids*, 65(10-11), 585-592. doi: 10.1016/s0039-128x(00)00171-9
- McWilliams, M. M. y Chennathukuzhi, V. M. (2017). Recent Advances in Uterine Fibroid Etiology. *Seminars in reproductive medicine*, 35(2), 181-189. doi: 10.1055/s-0037-1599090
- Monleón, J., Cañete, M., Caballero, V., Del Campo, M., Doménech, A., Losada, M. y Calaf, J. (2018). Epidemiology of uterine myomas and clinical practice in Spain: An observational study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 226, 59-65. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.05.026
- Naki, M. M., Tekcan, C., Ozcan, N. y 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. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.09.048
- Oliva, E., Carcangiu, M. L., Carinelli, S. G., Ip, P., Loening, T., Longacre, T. A., ... Zaloudek, C. J. (2014). Mesenchymal tumours. En R. J., Kurman, M. L. Carcangiu, C. S. Harrington y R. H. Young (Eds.), *Who classification of tumors of female reproductive organs* (pp. 135-145). Lyon, France: International Agency for Research of Cancer.
- Ono, M., Maruyama, T., Fujiwara, H. y Bulun, S. E. (2018). Stem cells and uterine fibroids. En N. Sugino (Ed.), *Uterine Fibroids and Adenomyosis* (pp. 59-67). Kumamoto, Japan: Springer.
- Ono, M., Qiang, W., Serna, V. A., Yin, P., Coon J. S., Navarro, A., ... Bulun, S. E. (2012). Role of stem cells in human uterine leiomyoma growth. *Public Library of Science One*, 7(5), e36935. doi: 10.1371/journal.pone.0036935
- Ono, M., Yin, P., Navarro, A., Moravek, M. B., Coon, J. S., Druschitz, S. A., ... Bulun, S. E. (2013). Paracrine activation of WNT/β-catenin pathway in uterine leiomyoma stem cells promotes tumor growth. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(42), 17053–17058. doi:10.1073/pnas.1313650110
- Ono, M., Yin, P., Navarro, A., Moravek, M. B., Coon, J. S., Druschitz, S. A., Gottardi, C. J. y Bulun, S. E. (2014). Inhibition of canonical WNT signaling attenuates human leiomyoma cell growth. *Fertility and Sterility*, 101(5), 1441-1449. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.01.017
- Parker, W. H. (2007). Etiology, symptomatology, and diagnosis of uterine myomas. *Fertility and sterility*, 87(4), 725-736. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.01.093
- Pavone, D., Clemenza, S., Sorbi, F., Fambrini, M. y Petraglia, F. (2018). Epidemiology and risk factors of uterine fibroids. *Best practice and Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 46, 3-11. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.09.004
- Pedram, A., Razandi, M., Kim, J. K., O'Mahony, F., Lee, E. Y., Luderer, U., y Levin, E. R. (2009). Developmental phenotype of a membrane only estrogen receptor alpha (MOER) mouse. *The Journal of Biological Chemistry*, 284(6), 3488–3495. doi:10.1074/jbc.M806249200
- Perkins, J. D., Hines, R. R. y Prior, D. S. (2009). Uterine leiomyoma in an adolescent female. *Journal of the National Medical Association*, 101(6), 611-613. doi: 10.1016/s0027-9684(15)30954-8
- Phelippeau, J. y Fernández, H. (2016). Fibromas uterinos. *EMC Ginecología-Obstetricia*, 4(52), 1-6. doi: 10.1016/S1283-081X(16)80902-9
- Pritts, E. A., Parker, W. H. y Olive, D. L. (2009). Fibroids and infertility: an update systematic review of the evidence. *Fertility and Sterility*, 4(41), 1215-1223. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.01.051
- Prossnitz, E. R., Arterburn, J. B., Smith, H. O., Oprea, T. I., Sklar, L. A., y Hathaway, H. J. (2008). Estrogen Signaling through the Transmembrane G Protein-Coupled Receptor GPR30. *Annual Review of Physiology*, 70(1), 165-190. doi: 10.1146/annurev.physiol.70.113006.100518.
- Protic, O., Toti, P., Islam, M. S., Occhini, R., Giannubilo, S. R., Catherino, W. H., ... Ciarmela, P. (2016). Possible involvement of inflammatory/reparative processes in the development of uterine fibroids. *Cell and Tissue Research*, 364(2), 415-427. doi: 10.1007/s00441-015-2324-3
- Qin J., Yang, T., Kong, F. y Zhou, Q. (2013). Oral contraceptive use and uterine leiomyoma risk: a meta-analysis based on cohort and case-control studies. *Archives of Gynecology and Obstetrics*,

- 288(1), 139-148. doi: 10.1007/s00404-013-2797-9
- Reis, F. M., Bloise, E. y Ortiga-Carvalho, T.M. (2015). Hormones and pathogenesis of uterine fibroids. *Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 34, 13-24. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2015.11.015
- Rietjens, I., Louise, J. y Beekman, K. (2016). The potential health effects of dietary phytoestrogens. *British Journal of Pharmacology*, 174(11), 1263-1280. doi: 10.1111/bph.13622
- Rodríguez, Y., Báez, D., Montes de Oca, F., García, C., Dorta, I., Reyes, R., ... Rodríguez-Bello, A. (2011). Comparative analysis of the ER α /ER β ratio and neurotensin and its high-affinity receptor in myometrium, uterine leiomyoma, atypical leiomyoma, and leiomyosarcoma. *International Journal of Gynecological Pathology*, 30(4), 354-363. doi: 10.1097/PGP.0b013e31820918cb
- Ross, R. K., Pike, M. C., Vessey, M. P., Bull, D., Yeates, D. y Casagrande, J. T. (1986). Risk factors for uterine fibroids: reduced risk associated with oral contraceptives. *British Medical Journal*, 293(6543), 359-362. doi: 10.1136/bmj.293.6543.359
- Roy, J. R., Chakraborty, S. y Chakraborty, T. R. (2009). Estrogen-like endocrine disrupting chemicals affecting puberty in humans--a review. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 15(6), RA137-145.
- Santamaria, X., Mas, A., Cervelló, I., Taylor, H. y Simon, C. (2018). Uterine stem cells: from basic research to advanced cell therapies. *Human reproduction update*, 24(6), 673-693. doi: 10.1093/humupd/dmy028.
- Sengupta, S., Obiorah, Y., Maximov, P. Y., Curpan, R. y Jordan, V. C. (2013). Molecular mechanism of action of bisphenol and bisphenol A mediated by oestrogen receptor alpha in growth and apoptosis of breast cancer cells. *British Journal of Pharmacology*, 169(1), 167-178. doi: 10.1111/bph.12122
- Setchell, K. D., Zimmer-Nechemias, L., Cai, J. y Heubi, J. E. (1997). Exposure of infants to phytoestrogens from soy-based infant formula. *Lancet*, 350(9070), 23-27. doi: 10.1016/S0140-6736(96)09480-9
- Shen, Y., Ren, M., Feng, X., Cai, Y., Gao, Y. y Xu, Q. (2014). An evidence in vitro for the influence of bisphenol A on uterine leiomyoma. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 178, 80-83. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.03.052
- Soave, I. y Marci, R. (2018). From obesity to uterine fibroids: an intricate network. *Current Medical Research and Opinion*, 34(11), 1877-1879. doi: 10.1080/03007995.2018.1505606
- Sohn, G. S., Cho, S., Kim, Y. M., Cho, C. H., Kim, M. R., Cho, Ch. H., Kim, M. R. y Lee, S. R. (2018). Current medical treatment of uterine fibroids. *Obstetrics and Gynecology Science*, 61(2), 192-201. doi: 10.5468/ogs.2018.61.2.192
- Somigliana, E., Vercellini, P., Daguati, R., Pasin, R., De Giorgi, O. y Crosignani, P. G. (2007). Fibroids and female reproduction: a critical analysis of the evidence. *Human reproduction update*, 13(5), 465-476. doi: 10.1093/humupd/dmm013
- Sparic, R., Mirkovic, L., Malvasi, A. y Tinelli, A. (2016). Epidemiology of uterine myomas: A review. *International Journal of Fertility and Sterility*, 9(4), 424-435. doi: 10.22074/ijfs.2015.4599
- Stewart, E. A. (2015). Clinical practice. Uterine fibroids. *The New England Journal of Medicine*, 372(17), 1646-1655. doi: 10.1056/NEJMcpl411029
- Stewart, E. A. y Nowak, R. A. (1998). New concepts in the treatment of uterine leiomyomas. *Obstetrics and Gynecology*, 92(4.1), 624-627. doi: 10.1016/s0029-7844(98)00243-9
- Stewart, E. A., Cookson, C. L., Gandolfo, R. A. y Schulze-Rath, R. (2017). Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 10(124), 1501-1512. doi: 10.1111/1471-0528.14640
- Templeman, C., Marshall, S. F., Clarke, C. A., Henderson, K. D., Largent, J., Neuhausen, S., ... Bernstein, L. (2009). Risk factors for surgically removed fibroids in a large cohort of teachers. *Fertility and Sterility*, 92(4), 1436-1446. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.08.074
- Terry, K. L., De Vivo, I., Hankinson, S. E., Spiegelman, D., Wise, L. A. y Missmer, S. A. (2007). Anthropometric characteristics and risk of uterine leiomyoma. *Epidemiology*, 18(6), 758-763. doi: 10.1097/EDE.0b013e3181567eed
- Tian, R., Wang, Z., Shi, Z., Li, D., Wang, Y., Zhu, Y., ... Zheng, X. L. (2013). Differential expression of G-protein-coupled estrogen receptor-30 in human myometrial and uterine leiomyoma smooth muscle. *Fertility and Sterility*, 99(1), 256-263. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.09.011
- 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. doi: 10.1080/09513590903015502
- Vignini, A., Sabbatinelli, J., Clemente, N., Delli Carpini, G., Tasseti, M., Zagaglia, G. y Ciavattini, A. (2017). Preperitoneal fat thicknesses, lipid profile, and oxidative status in women with uterine fibroids. *Reproductive*

- sciences*, 24(10), 1419-1425. doi: 10.1177/1933719116689598
- Walker, C. L. y Stewart, E. A. (2005). Uterine fibroids: the elephant in the room. *Science*, 308(5728), 1589-1592. doi: 10.1126/science.1112063
- Wilkinson, N. y Rollason, T. P. (2001). Recent advances in the pathology of smooth muscle tumors of the uterus. *Histopathology*, 39(4), 331-341. doi: 10.1046/j.1365-2559.2001.01300.x
- Wise, L. A., Palmer, J. R., Harlow, B. L., Spiegelman, D., Stewart, E. A., Adams-Campbell, L. L., y Rosenberg, L. (2004). Risk of uterine leiomyomata in relation to tobacco, alcohol and caffeine consumption in the Black Women's Health Study. *Human reproduction (Oxford, England)*, 19(8), 1746-1754. doi:10.1093/humrep/deh309
- Wise, L. A., Radin, R. G., Kumanyika, S. K., Ruiz-Narváez, E. A., Palmer, J. R. y Rosenberg, L. (2014). Prospective study of dietary fat and risk of uterine leiomyomata. *American Journal of Clinical Nutrition*, 99(5), 1105-1116. doi: 10.3945/ajcn.113.073635
- Wise, L. y Laughlin-Tommaso, S. K. (2016). Epidemiology of uterine fibroids: from menarche to menopause. *Clinical obstetrics and gynecology*, 59(1), 2-24. doi: 10.1097/GRF.0000000000000164
- Yamada, T., Nakago, S., Kurachi, O., Wang, J., Takekida, S., Matsuo, H. y Maruo, T. (2004). Progesterone down-regulates insulin-like growth factor-I expression in cultured human uterine leiomyoma cells. *Human reproduction (Oxford, England)*, 19(4), 815-821. doi: 10.1093/humrep/deh146
- Yerushalmi, G. M., Gilboa, Y., Jakobson-Setton, A., Tadir, Y., Goldchmit, C., Katz, D. y Seidman, D. S. (2014). Vaginal mifepristone for the treatment of symptomatic uterine leiomyomata: an open-label study. *Fertility and Sterility*, 101(2):496-500. doi: 0.1016/j.fertnstert.2013.10.015
- Zhang, Q., Ubago, J., Li, L., Guo, H., Liu, Y., Qiang, W., ... Wei, J. J. (2014). Molecular Analyses of 6 Different Types of Uterine Smooth Muscle Tumors: Emphasis in Atypical Leiomyoma. *Cancer*, 120(20), 3165-3177. doi: 10.1002/cncr.28900.
- Zhang, Y., Jin, M., Huang, S., Zhou, X. y Tang, X. (2016). Uterine smooth muscle tumor of uncertain malignant potential (STUMP) with coagulative necrosis: a comprehensive clinicopathologic study of 10 cases with long-term follow up. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 9(11), 11065-11073. Recuperado de <http://www.ijcep.com/files/ijcep0036905.pdf>.
- Páginas web según el orden citado en el texto:**
- INE. (2015). Encuesta de morbilidad hospitalaria 2015. Madrid: Instituto Nacional de Estadística. Recuperado de <http://www.ine.es/jaxi/Tabla.htm?path=/t15/p414/a2015/10/&file=01004.px&L=0>
- INE. (2017). Encuesta de morbilidad hospitalaria 2017. Madrid: *Instituto Nacional de Estadística*. Recuperado de <https://www.ine.es/jaxi/tabla.do?type=pcaxis&path=/t15/p414/a2017/10/&file=02020.px>
- NLM (2019). HMG2A. Rockville, EE.UU.: *Genetics Home Reference*. Recuperado de <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/HMG2A#conditions>
- (2019). MED12. Rockville, EE.UU.: *Genetics Home Reference*. Recuperado de <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/MED12>
- NIH (2019). Endocrine Disruptors. Carolina del Norte: *National Institute of Environmental Health Sciences*. Recuperado de <https://www.niehs.nih.gov/health/topics/agents/endocrine/index.cfm>
- European Medicines Agency. (2018). Esmia. Unión Europea: *European Medicines Agency*. Recuperado de <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/esmya>
- Páginas web de figuras según orden en el texto:**
- Medellín Mendoza, N. A. (2010). Leiomiomas. *Slideshare*. Recuperado de <https://es.slideshare.net/nessville/tumores-del-musculo-liso-uterino>