

**VNiVERSIDAD
D SALAMANCA**

FACULTAD DE MEDICINA



TRABAJO FIN DE GRADO

**EFICACIA DE LOS NUEVOS
TRATAMIENTOS PARA EL MIOMA
UTERINO**

ANA GARCÍA-PUENTE GARCÍA

GRADO EN MEDICINA

TUTOR: Dr. ÁNGEL GARCÍA SÁNCHEZ

2016

ÍNDICE

1. ABREVIATURAS	2
2. RESUMEN.....	3
3. ABSTRACT	4
4. INTRODUCCIÓN. MIOMA UTERINO.....	5
4.1. Epidemiología y factores de riesgo.....	5
4.2. Manifestaciones clínicas	6
4.3. Diagnóstico	7
4.4. Tratamiento.....	8
5. JUSTIFICACIÓN.....	11
6. OBJETIVOS.....	12
7. MATERIAL Y MÉTODOS	13
8. RESULTADOS	15
9. DISCUSIÓN.....	16
9.1. ACETATO DE ULIPRISTAL (AU)	16
9.2. EMBOLIZACIÓN DE ARTERIAS UTERINAS (EAU).....	19
9.3. MRgFUS	23
9.4. MIOLISIS	25
10. CONCLUSIONES.....	26
11. BIBLIOGRAFÍA	27
12. ANEXOS	30

1. ABREVIATURAS

AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
a-GnRH	Agonistas de la Hormona Liberadora de Gonadotropinas
AU	Acetato de Ulipristal
DD	Diagnóstico Diferencial
EAU	Embolización de Arterias Uterinas
EMA	Agencia Europea de Medicamentos
EPO	Eritropoyetina
GnRH	Hormona Liberadora de Gonadotropinas
MRgFUS	Ultrasonido de alta intensidad Focalizado Guiado por Resonancia Magnética
MU	Mioma uterino
NE	Nivel de evidencia
PRL	Prolactina
PTH	Hormona Paratiroidea
RM	Resonancia Magnética
RP	Receptor de Progesterona
SMA	Sangrado Menstrual Abundante
SPRM	Modulador Selectivo de Receptor de Progesterona
VFI	Índice Vascularización Flujo
VI	Índice de Vascularización
VPN	Valor Predictivo Negativo
VPP	Valor Predictivo Positivo

2. RESUMEN

El mioma uterino es el tumor sólido benigno más frecuente de la pelvis de la mujer. Existen diversidad de terapias para el manejo de estas tumoraciones, desde la cirugía convencional (histerectomía/miomectomía), a alternativas quirúrgicas como embolización de arterias uterinas, MRgFUS y miolisis, o tratamientos médicos como el acetato de ulipristal o los análogos de GnRH.

Se realizará una revisión sistemática crítica en bases de datos, como MEDLINE, PUBMED, Cochrane Library, NICE, Google Scholar, Guías de Práctica Clínica, así como protocolos de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, con el objetivo de comparar la eficacia de los tratamientos más novedosos del mioma uterino.

En cuanto a los resultados, tanto el AU como MRgFUS no requieren días de hospitalización, conservan la fertilidad de la mujer y muestran baja tasa de complicaciones. La EAU es una técnica no invasiva pero requiere un día de hospitalización y mayor tasa de complicaciones. Finalmente respecto a la miolisis no hay estudios suficientes.

Se puede llegar a la conclusión de que no hay ningún método que se considere óptimo, pues dependerá de diversos factores como la localización del tumor o el deseo genésico de la mujer, y existen ciertas terapias tan novedosas sobre las que no podemos concluir su eficacia debido a la falta de estudios.

Palabras clave: mioma uterino, fibromioma, tratamiento, eficacia.

3. ABSTRACT

The uterine fibroid is the most common benign solid tumor of the female pelvis. There is variety of therapies for the management of these tumors, since conventional surgery (hysterectomy/myomectomy), surgical alternatives such as uterine artery embolization, MRgFUS and myolysis, or medical treatments such as ulipristal acetate or a-GnRH.

It will be made a critical systematic review in databases, like MEDLINE/PUBMED, Cochrane Library, NICE, Google Scholar, Clinical Practice Guidelines and protocols of the Spanish Society of Gynaecology and Obstetrics, in order to compare the efficacy of newer treatments fibroids.

As for the results, AU and MRgFUS do not require hospitalization, retain fertility of women and show low complication rate. The UAE is a noninvasive technique but requires a day of hospitalization and higher rate of complications. Finally myolysis have not decisive studies.

It can be concluded that there is no optimal method, depend on different factors such as the location of myoma or reproductive desire, and there are some so new therapies on which we cannot conclude their efficacy because of lack of studies.

Keywords: uterine fibroid, fibromyoma, treatment, efficacy.

4. INTRODUCCIÓN. MIOMA UTERINO

El mioma uterino, también denominado fibromioma o leiomioma, es la neoplasia ginecológica benigna más frecuente (malignizan menos del 1%).

Los miomas son tumores clonales que se desarrollan a partir de células del músculo liso uterino y presentan una abundante matriz extracelular. Son dependientes de los estrógenos y progesterona producidos por los ovarios, de manera que la mayoría de ellos se reducen después de la menopausia. Y se clasifican en subserosos, intramurales y submucosos, según su localización en el miometrio.

Las mujeres mayores de 40 años tienen una alta incidencia de desarrollar miomas uterinos siendo la mayoría asintomáticos. Cuando son sintomáticos pueden causar determinados problemas que, en su conjunto, constituyen un cuadro clínico importante, como: anemia debido al sangrado excesivo (metrorragias), dolor pélvico, presión pélvica, dolor menstrual, aumento de la frecuencia urinaria y en ocasiones infertilidad o complicaciones en el embarazo y parto.

A pesar de ser una patología de naturaleza benigna, toda esta sintomatología provoca un deterioro en la calidad de vida de las pacientes, llegando a ser un importante problema tanto desde el punto de vista médico, como económico y social. Es necesario revisar las actitudes que se han venido tomando desde el pasado, hasta llegar a las posibilidades terapéuticas actuales y futuras, observando los grandes avances en el manejo de las técnicas a realizar.

4.1. Epidemiología y factores de riesgo

Es el tumor más frecuente en la mujer. Aproximadamente un 70% desarrollan miomas a lo largo de su vida, observándose una mayor incidencia en la quinta década. Causan síntomas en el 25% de las mujeres en edad fértil, a pesar de que frecuentemente son asintomáticos (1).

Entre los factores que influyen en la aparición de dicha neoplasia cabe destacar (2):

- Raza: las mujeres afroamericanas presentan mayor prevalencia de MU, en relación con las de raza blanca y asiática.

- **Agregación familiar:** Tiene relevancia en los MU en mujeres con al menos tres familiares de primer grado que presentan la enfermedad o en las que el mioma se desarrolló antes de los 45 años. Existen casos familiares producidos por mutaciones hereditarias en algunos genes como la fumarato hidrasa que se asocia a la leiomiomatosis hereditaria y cáncer de células renales. El interés radica en el avance de estos estudios. En hasta un 40% de estos tumores se han descrito reordenamientos cromosómicos.
- **Factores de reproducción:** la menarquia precoz y la exposición intraútero al dietilestilbestrol son factores de riesgo, mientras que la gestación y la multiparidad se consideran factores protectores.
- **Tratamientos hormonales:** el tratamiento con tamoxifeno en mujeres con cáncer de mama parece ser un factor de riesgo para desarrollar tanto fibromioma como su variante maligna, fibromiosarcoma, aunque ésta última sea rara (3).
- **Otros:** la hipertensión, obesidad y diabetes mellitus, así como la dieta rica en vitamina A y el alto consumo de carnes rojas también aumentan el riesgo de MU, mientras que otros factores como el tabaco o los contraceptivos orales disminuyen el riesgo de desarrollarlo.

4.2. Manifestaciones clínicas

La mayoría de los miomas uterinos son asintomáticos, y su diagnóstico se realiza en el curso de una exploración de rutina o durante un estudio de esterilidad.

Los síntomas van a depender principalmente del tamaño y la localización del tumor:

- **Sangrado uterino anormal:** Es el síntoma más común, siendo el sangrado abundante o prolongado el patrón típico (4). Esto puede dar lugar a problemas asociados, tales como anemia ferropénica, vergüenza social o pérdida de productividad laboral.
- **Presión pélvica y dolor:** El crecimiento del MU puede ejercer presión sobre los órganos vecinos y causar síntomas específicos a diferentes niveles, como: frecuencia urinaria, dificultad en el vaciamiento vesical o retención urinaria aguda, estreñimiento o tenesmo, o complicaciones como trombosis por el efecto compresivo en miomas de gran tamaño (5).

A su vez existen diversas formas de presentación del dolor: dismenorrea, dispareunia, dolor abdominal agudo (más frecuente en el embarazo o en el caso de miomas pediculados), lumbociática por compresión del nervio ciático...

- Efectos sobre la reproducción: Se ha visto una asociación entre la presencia de MU y la presentación de efectos adversos durante la gestación, tales como amenaza de aborto, trabajo de parto prolongado, desprendimiento prematuro de placenta, restricción del crecimiento fetal, amenaza de parto pretérmino y parto prematuro, y mayor tasa de cesáreas. Los miomas submucosos o intramurales que presentan componente intracavitario distorsionan la cavidad uterina, dificultando la concepción y aumentando la tasa de abortos (6) .
- Otros síntomas menos frecuentes son: policitemia, hipercalcemia o hiperprolactinemia por producción autónoma de EPO, PTH o PRL, respectivamente. También podremos encontrar síndrome de Meigs, localizaciones inusuales de los miomas o leiomiomatosis hereditaria con carcinoma de células renales.

4.3.Diagnóstico

El diagnóstico será relativamente sencillo con los medios que disponemos en el momento actual. Se comienza con la anamnesis y exploración ginecológica bimanual, donde se valora el tamaño, consistencia, movilidad, forma uterinas y la presencia o ausencia de dolor a la palpación (4). El diagnóstico presuntivo de MU se basa en el hallazgo de un útero aumentado de tamaño, móvil, con contorno irregular.

Entre las pruebas complementarias se utilizan la ultrasonografía abdominal y vaginal (7), la histeroscopia, la resonancia magnética y la tomografía axial computerizada, entre otras. El estudio ecográfico con Doppler, tiene gran importancia pues, permite valorar la vascularización de los miomas, sabiendo que aquellos miomas avasculares no tenderán a crecer. Otra técnica de especial relevancia es la ecografía con infusión salina intracavitaria (sonohisterografía), ésta presenta mejor definición del contorno del mioma submucoso que protruye la cavidad uterina, así como mayor sensibilidad, especificidad, VPP y VPN en la detección de estos miomas (8).

Típicamente, la ecografía se utiliza para confirmar el diagnóstico y descartar la posibilidad de otro tipo de masa uterina o anexial. Sin embargo, cabe destacar que la mejor técnica para visualizar el tamaño y la localización de todos los miomas es la RM, siendo ésta más costosa, por lo que se reserva para la planificación quirúrgica de procedimientos complicados.

Diagnóstico diferencial:

Un útero no gestante normal, pesa aproximadamente 70 gramos. El DD de un útero aumentado de tamaño incluye patologías tanto benignas como malignas, entre las que destacan: adenomiosis uterina, embarazo, hematometra, sarcoma uterino, carcinosarcoma uterino, carcinoma de endometrio, enfermedad metastásica...

4.4.Tratamiento

Hay dos aspectos críticos en cuanto al abordaje de los miomas: la clínica y el deseo gestacional de la mujer.

Los miomas asintomáticos no precisan ningún tratamiento, simplemente seguimiento (9).

Hay datos que afirman que los miomas pueden disminuir de tamaño durante el postparto y la menopausia (10). En este caso, cuando la paciente esté cercana a la menopausia podremos hacer un manejo expectante.

En mujeres sintomáticas, el objetivo principal del tratamiento es el control de los síntomas. Se realizará un manejo individualizado en cada caso dependiendo de diversos factores como: el tipo y la severidad de los síntomas, el tamaño y el número de miomas, su localización, la edad, el deseo genésico y la historia obstétrica de la paciente.

Actualmente el tratamiento de los miomas puede ser tanto médico como quirúrgico. Se iniciará terapia médica dirigida para mejorar la sintomatología de la paciente. Ante la falta de respuesta se optará por la cirugía.

- Tratamiento médico:
 - AINES: Aunque no parecen reducir la cantidad de sangrado en mujeres con miomas, pueden mejorar la dismenorrea (11).

- Antifibrinolíticos (ácido tranexámico): Tratamiento del SMA (12).
- Tratamiento hormonal, teniendo en cuenta que los miomas son hormono-dependientes:
 - Estrógenos y gestágenos: son de primera línea para pacientes con sangrado uterino anormal.
 - a-GnRH: se utilizan en mujeres perimenopáusicas o como tratamiento preoperatorio de los miomas uterinos sintomáticos durante tres meses, debido a la supresión de estrógenos circulantes que provocan. Son eficaces para reducir el volumen uterino y el tamaño de los miomas, al mismo tiempo que mejora los niveles de hemoglobina preoperatorios (13). Se ven limitados debido a sus efectos secundarios considerables tras un uso prolongado.
 - Antagonistas de GnRH: Se requieren más estudios sobre el comportamiento de estos fármacos.
 - Moduladores selectivos de estrógenos (SERM): No existe suficiente evidencia que justifique su utilización.
 - Inhibidores de la aromatasa: Presentan un mecanismo de acción rápido y eficaz contra los síntomas de los miomas y reducen su volumen, pero se requieren más estudios.
 - Moduladores selectivos de los receptores de progesterona (SPRM):

El AU es uno de los tratamientos más novedosos y eficaces en el manejo de la sintomatología asociada. Es un compuesto de esteroides, que tiene como propiedad farmacológica bloquear de forma reversible el RP en los tejidos diana. Actúa directamente sobre la hipófisis inhibiendo la ovulación al impedir los picos de LH y sobre el endometrio induciendo amenorrea. El AU tiene efecto antiproliferativo y apoptótico directo sobre los MU.
 - Fármacos androgénicos: Danazol y gestrinona. Su principal inconveniente son los efectos secundarios y la escasez de estudios controlados y aleatorizados sobre sus riesgos y beneficios.
 - DIU liberador de Levonogestrel: Disminuyen el sangrado y mejoran la hemoglobina, hematocrito y ferritina, pero presentan riesgo de expulsión del DIU por la presencia del mioma.

- Tratamiento quirúrgico: Histerectomía y miomectomía han sido, hasta hace unos años, el tratamiento de elección en pacientes con mioma.
 - Histerectomía: Es el tratamiento quirúrgico tradicional en mujeres que han completado su deseo genésico. Puede ser por vía abdominal (laparoscopia o laparotómica) o vaginal (14).
 - Miomectomía: De elección en pacientes sintomáticas con deseo genésico o que desean conservar su útero. Puede ser mediante laparotomía, laparoscopia, histeroscopia (en miomas mucosos) o vía vaginal (15).
 - Alternativas a la cirugía convencional:
 - Oclusión de la arteria uterina: Bloquea el flujo de sangre al útero mediante ligadura de la arteria uterina. Puede realizarse por vía laparoscópica o vaginal (16).
 - Ablación endometrial: Tanto sola como en combinación con resección histeroscópica del mioma, es una alternativa para el tratamiento del sangrado en mujeres que han completado su deseo genésico (17).
 - **EAU:** Es una opción de tratamiento “no quirúrgica”, realizada por radiólogos intervencionistas bajo anestesia epidural o intravenosa, indicada en los miomas de mujeres premenopáusicas sintomáticas que desean conservar su útero (18). Consiste en la embolización de la arteria uterina y sus ramas a través de canulación percutánea de la arteria femoral.
 - **MRgFUS:** Es una opción de tratamiento reciente, aprobada en 2004 por la FDA. Indicada para mujeres premenopáusicas con miomas sintomáticos y sin estudios concluyentes aún sobre la posterior posibilidad genésica de la mujer (19). Consiste en una técnica no invasiva termoablativa en la que se hacen converger múltiples ondas de ultrasonidos en un pequeño volumen de tejido en la pared abdominal, llevando a la destrucción térmica (55-90°) del mismo con reducción del tamaño del mioma hasta el 40%. Los ultrasonidos terapéuticos se monitorizarán mediante RM.
 - **MIOLISIS:** Destrucción in situ de los tumores por vía laparoscópica mediante láser NdYAG, electrocoagulación, radiofrecuencia o crioterapia. Esta técnica aún no está muy extendida debido a la falta de estudios con largas series de pacientes y el desconocimiento de recidiva.

5. JUSTIFICACIÓN

El MU es el tumor más frecuente del tracto genital femenino y presenta una alta incidencia a nivel mundial (20-30%).

En el momento actual, a pesar de ser una patología ginecológica común, sigue existiendo gran controversia en cuanto a la génesis del tumor. Existe una amplia variedad de tratamientos, tanto médicos como quirúrgicos, pero no podemos afirmar que ninguno sea óptimo, pues dependerá tanto de las características del mioma, tamaño, localización o deseo genésico de la mujer.

Este estudio se basa en la comparación de los siguientes tratamientos: ACETATO DE ULIPRISTAL, EMBOLIZACIÓN DE ARTERIAS UTERINAS, MRgFUS y MIOLISIS, observando sus ventajas e inconvenientes, así como sus posibles complicaciones, de acuerdo a los niveles de evidencia científica disponibles de los diferentes estudios realizados con dichos tratamientos.

Anexo 1. Clasificación de las recomendaciones en función del nivel de evidencia disponible.

Anexo 2. Grados de recomendación.

6. OBJETIVOS

El objetivo principal de esta revisión es cuantificar la tasa de eficacia de los nuevos tratamientos del mioma uterino y contribuir en la elección del tratamiento más adecuado para cada caso.

Para ello se van a comparar aquellos tratamientos tradicionales como la histerectomía o la miomectomía, o los a-GnRH, con las técnicas más novedosas en el manejo del mioma:

- Acetato de ulipristal
- Embolización de arterias uterinas
- MRgFUS
- Miolisis

7. MATERIAL Y MÉTODOS

El tipo de estudio utilizado para la realización de este trabajo es una **revisión sistemática crítica**.

Para la elaboración del mismo se llevó a cabo una revisión de las investigaciones previas sobre el tema estudiado, con el fin de valorar la información existente y conocer los resultados a los que habían llegado los distintos autores.

Los criterios de inclusión utilizados fueron: artículos originales (incluidos ensayos clínicos), publicaciones de los 10 últimos años, idioma inglés o español y estudios realizados solo en humanos.

La **metodología** se basó en una búsqueda en bases de datos especializadas MEDLINE/PubMed, así como en las bases de referencia Cochrane Library, National Institute for Clinical Excellence (NICE), Google Scholar, Guías de Práctica Clínica, y protocolos de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, con el objetivo de identificar los estudios más recientes publicados sobre los diferentes tratamientos del mioma uterino, centrándonos en los siguientes: Acetato de ulipristal, embolización de arterias uterinas, MRgFUS y miolisis.

En la búsqueda de PubMed se utilizó una combinación de descriptores Mesh y **palabras clave** en título y *abstract*. La estrategia de búsqueda realizada es la que se detalla a continuación:

#1. "leiomyoma"[Mesh] OR "leiomyoma"[Title/Abstract] OR "uterine myoma"[Title/Abstract] OR "uterine fibroma"[Title/Abstract] OR "uterine fibromas"[Title/abstract] OR "fibromyoma"[Title/Abstract] OR "fibromyomas"[Title/Abstract] OR "fibroid"[Title/Abstract] OR "fibroids"[Title/Abstract]

#2. "ulipristal acetate"[Supplementary Concept] OR "ulipristal acetate"[Title/Abstract]

#3. "myolysis"[Title/Abstract]

#4. "magnetic resonance guided focused ultrasound"[Title/Abstract] OR "MRgFUS"[Title/Abstract]

#5. "uterine artery embolization"[MeSH Terms] OR ("uterine"[Title/Abstract] AND "artery"[Title/Abstract] AND "embolization"[Title/Abstract]) OR "uterine artery embolization"[Title/Abstract]

#6. (#2 OR #3 OR #4 OR #5)

#7. #1 AND #6

Ésta misma búsqueda se ha adaptado al resto de bases de datos.

La búsqueda se ha realizado en el período de Noviembre de 2015 a Marzo de 2016. El total de artículos recuperados en las distintas bases de datos es de 540. De todos los elementos seleccionados, se eliminaron los duplicados y aquellos que no cumplían los criterios de inclusión o no trataban lo que se estaba buscando, con el fin de identificar los más efectivos, quedándonos con 42 artículos.

8. RESULTADOS. *Tabla 1. Comparativa de los tratamientos más novedosos.*

	AU	EAU	MRgFUS	Miolisis
Días de hospitalización	0	1 día	0	0
Mejoría de los síntomas	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Control del sangrado (90%) ▪ Amenorrea al 7º día (80%) ▪ Reducción mantenida del volumen del mioma ▪ Control del dolor 	Mejoría de: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Menorragia 81-94% ▪ Compresión 64-96% 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Importante mejoría de la calidad de vida (71%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Menor pérdida sanguínea ▪ Reducción del tamaño del mioma
Índice de complicaciones	Menos del 1%	2-10%	< 3%	-
Retorno a la vida normal	0	10 días	1 día	-
Preservación de la fertilidad	Sí	A veces no	Sí	-
Desventajas/ efectos secundarios	Pocos efectos adversos: cefalea (6,4%), quistes ováricos (1,5%), y en menor incidencia: dolor, malestar y tensión mamaria. Desaparecen espontáneamente en pocas semanas.	Fiebre, dolor, nauseas. Tratamientos dolorosos tras la intervención. El 20-30% necesita un nuevo tratamiento.	Poco efectivo en miomas muy vascularizados. 16% refiere dolor intenso.	La destrucción del tejido sin reparación posterior puede derivar en adherencias o incremento del riesgo de rotura uterina en gestaciones posteriores.
Disminución del tamaño	20 - 30%	30 - 46%	Hasta un 40%	-
Necesidad de procedimiento invasivo adicional posterior	A los tres meses de tratamiento, el 50% precisaron cirugía. El 60% de las mujeres operadas tiene cirugía menos invasiva que la programada.	13-32% requieren cirugía a los dos años; 15% a los cinco años requieren: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Histerectomía (10%) ▪ Miomectomía (3%) ▪ Repetición de EAU (2%) 	Al año de seguimiento: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 11% presenta empeoramiento de los síntomas ▪ 28% tiene que realizar miomectomía o histerectomía 	-
Nivel de Evidencia	Ia-A	Ia-A	-	II-B

9. DISCUSIÓN

A continuación se explicarán los resultados obtenidos durante el desarrollo del trabajo a partir del abordaje teórico del conocimiento sobre la base de los estudios previos respecto a los diferentes tratamientos y las teorías existentes respecto al problema.

9.1. ACETATO DE ULIPRISTAL (AU)

En cuanto al tratamiento médico de los miomas sintomáticos, el 27 de febrero de 2012, se aprobó Esmya® 5mg (en ciclos de 3 meses), por la EMA. Este medicamento, que contiene AU, se ha comercializado inicialmente como tratamiento preoperatorio, habiéndose ampliado sus indicaciones recientemente, en 2015, como tratamiento a largo plazo, sin necesidad de una posterior cirugía.

La eficacia clínica del AU en el tratamiento de los MU se fundamenta en varios ensayos clínicos en fase III (PEARL I-IV) cuyo objetivo fue comparar el efecto de AU en la mejoría de los síntomas del mioma.

Comparándolo con **placebo** (20), en un estudio aleatorizado, doble ciego, de 242 pacientes con SMA, anemia asociada a miomas y tamaño uterino menor de 16 semanas de gestación, se obtuvieron los siguientes resultados:

Tabla 2. Estudio comparativo de AU con placebo.

Acetato de ulipristal	Placebo
<ul style="list-style-type: none"> - Mayor resolución del SMA: 91% grupo de tratamiento con 5mg/día 92% grupo de tratamiento con 10mg/día - Aumento de la hemoglobina: 4,3 g/dl con 5 mg 4,2g/dl con 10 mg - Disminución del tamaño del mioma: 21% con 5mg 12% con 10mg 	<ul style="list-style-type: none"> - Menor resolución del SMA: 19% - Menor aumento de la hemoglobina: 3,1 g/dl - Aumento del tamaño del mioma: 3%

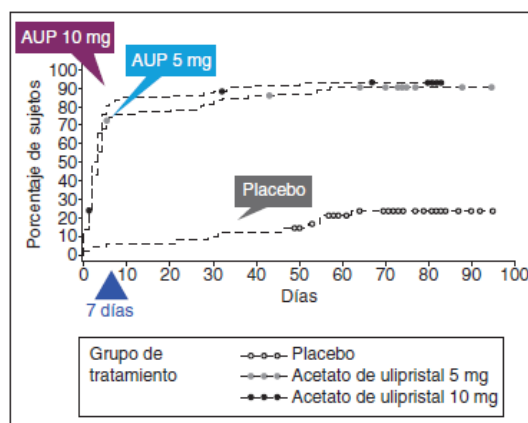


Figura 1. Tiempo desde el inicio del tratamiento hasta el control del sangrado. AUP: acetato de ulipristal. Tomada de Donnez et al.

Comparándolo con **acetato de leuprolide 3,75 mg/mes (a-GnRH)**, con la finalidad de demostrar la eficacia y seguridad del AU frente a a-GnRH en el tratamiento preoperatorio de los MU sintomáticos, demostró ser no inferior a éste último en la reducción del sangrado y la disminución del tamaño de los miomas.

Tabla 3. Estudio comparativo de AU con leuprolide.

Acetato de ulipristal	Leuprolide
<ul style="list-style-type: none"> - Resolución del SMA: en 6 días (más rápido) - Menor incidencia de sofocos - Menor reducción del volumen uterino - Tiempo durante el que se mantiene la reducción de volumen: mayor o igual a 6 meses 	<ul style="list-style-type: none"> - Resolución del SMA: 30 días - Mayor incidencia de sofocos - Mayor reducción del volumen uterino - Menor tiempo; su volumen empieza a aumentar de nuevo al mes

Los a-GnRH se ven limitados debido a sus efectos secundarios considerables tras un uso prolongado, entre los que incluye, sofocos, cambios de humor, sequedad vaginal, pérdida de masa ósea y disminución de la libido. Podemos considerar que tienen un coste-efectividad poco favorable. Sin embargo, el AU presenta pocos efectos adversos que desaparecen espontáneamente en pocas semanas.

En 2012 se publicaron 2 artículos en *New England Journal of Medicine* sobre el AU como tratamiento preoperatorio durante 3 meses. Estas publicaciones recogen los datos de estudios PEARL fase III. El tratamiento consistía en 5mg diarios de AU vía oral durante un máximo de 3 meses, comenzando la primera semana del ciclo menstrual. Al cabo de este tiempo, el 50% de las pacientes no precisó cirugía.

En febrero de 2015 Donnez and cols. publicaron los resultados del último de los estudios PEARL (IV). Fue un estudio en fase III aleatorizado y doble ciego, en el que se evaluó la eficacia y seguridad de AU en dos tandas de 5 ó 10 mg.

Ventajas:

- Primera tanda de tratamiento:

Se consiguió amenorrea en los siguientes porcentajes:

- El grupo tratado con 5 mg/día (62%)
- El grupo tratado con 10 mg/día (73%)

En más del 80% se obtuvo control del SMA (93%) al final de cada ciclo, recuperando los ciclos menstruales con sangrado en menor cantidad tras finalizar el tratamiento.

- Segunda tanda de tratamiento:

Se consiguió una disminución del volumen de los miomas en los siguientes porcentajes:

- El grupo tratado con 5 mg: 54%
- El grupo tratado con 10 mg: 58%

Llegando al 67% de la disminución del volumen tras el cuarto ciclo.

En ambos grupo mejoró la calidad de vida y dolor asociados a miomas.

Se observó buena tolerancia. Solo 5% abandonó el tratamiento por efectos adversos, siendo el 97,6% de las reacciones adversas leves-moderadas (cefalea, quistes ováricos y en menor incidencia pueden presentar dolor, malestar y tensión mamaria (21)

Las pacientes tratadas con AU recuperan la ovulación y la menstruación al mes de cesar el tratamiento; esto no era posible con a-GnRH.

Hasta 2015 el AU estaba indicado únicamente para el tratamiento preoperatorio de los síntomas moderados y graves de los MU (5 mg/día durante 3 meses, con intervalos de descanso de dos meses, iniciando su toma en la primera semana del ciclo menstrual).

En abril 2015, la EMA y la AEMPS aprueban la indicación del AU para el tratamiento intermitente a largo plazo en ciclos alternos de 3 meses, en mujeres adultas sintomáticas en edad reproductiva, basándose en los nuevos estudios sobre este medicamento. (22)

9.2. EMBOLIZACIÓN DE ARTERIAS UTERINAS (EAU)

Procedimiento no quirúrgico recomendado por la guía NICE en el tratamiento de los miomas en mujeres premenopáusicas sintomáticas que desean conservar su útero.

Se considera una técnica mínimamente invasiva, realizada por radiólogos intervencionistas, que tiene como objetivo el control de los síntomas.

Consiste en la reducción bilateral de flujo en las arterias uterinas, la cual producirá un infarto de los miomas sin ocasionar lesión permanente en el miometrio normal. El procedimiento no está indicado en mujeres menopáusicas.

Se considera un tratamiento efectivo cuando la paciente no quiere perder el útero y no tiene deseos genésicos pendientes, pues aún no está establecida la seguridad del embarazo tras el procedimiento. Numerosas series de casos de gestación tras embolización de arterias uterinas han descrito resultados adversos que incluyen abortos, partos pretérmino, problemas de placentación y malposición y aumento de la tasa de cesáreas, pero algunos de estos resultados también podrían deberse a la alta prevalencia de la edad materna avanzada e infertilidad en las mujeres sometidas a esta técnica.

Indicaciones: (23)

- Miomas sintomáticos intramurales o subserosos no pediculados menores de 10 cm.
- Útero polimiomatoso como alternativa a la histerectomía.
- Miomas sintomáticos en pacientes que no desean o tienen contraindicaciones a la cirugía, o que desean preservar su útero.

Contraindicaciones:

- Infección genitourinaria, sospecha de malignidad, gestación y contraindicaciones de cualquier proceso angiográfico (coagulopatías, alergia al contraste, enfermedad vascular que limite el acceso, inmunosupresión severa o insuficiencia renal).
- Contraindicaciones relativas: miomas submucosos tipos 0 y I (primera opción: resección histeroscópica), miomas subserosos pediculados (primera opción: miomectomía, porque tienen más riesgo de torsión o necrosis), ligadura de la arteria ílica interna previa, uso de aGnRH previo (pues reducen el calibre de la arteria uterina y el flujo arterial uterino; por tanto, se deberá postponer hasta 3 meses tras el tratamiento), deseo de gestación en el futuro o adenomiosis extensa.

Las complicaciones más comunes de la EAU suelen ser: dolor (secundario a la isquemia uterina), spotting vaginal (frecuente en las 2 semanas siguientes, pero puede persistir durante meses), fiebre, reacción alérgica y amenorrea, que suele ser temporal. Algunas mujeres experimentan fallo ovárico tras el tratamiento (el 8% en mujeres mayores de 45 años y el 2% en mujeres menores de 45 años). La tasa de complicaciones durante la hospitalización es de un 3% y la tasa de histerectomía por complicación tras intervención es menor de un 2% a los 3 meses.

A los 5 años, la necesidad de un procedimiento invasivo adicional está en un 15%: histerectomía (10%), miomectomía (3%), repetición de EAU (2%).

Tabla 4. Cuadro comparativo de series de pacientes portadoras de mioma uterino tratadas con EAU en diversos estudios de la literatura científica (24)

	Pacientes Número	Edad promedio	Seguimiento meses	Mejoría clínica
Ravina et al. Lancet 1995 (17)	16	44,1	20	88%
Goodwin et al. JVIR 1997 (22)	11	44,2	5,8	88%
Bradley et al. BJOG 1998 (39)	8	37,5	6	87%
Worthington K et al. Radiology 1998 (23)	53	43	3	88%
Pelage et al. Radiology 2000 (29)	80	44,7	24	94
Scheurig et al. HumReprod 2006 (31)	82	42	20	87,93
Presente trabajo 2008	28	41,39	24	92,85%

En **2011** se publicó una **revisión sistemática y metaanálisis** (25) que compara 4 estudios aleatorizados y en **2012** una **revisión de Cochrane** (26) con 5 estudios controlados aleatorizados, ambas concluyen que existe buena evidencia, en tasa de satisfacción a los 2 años y en tasa de complicaciones, y que no hay diferencias significativas entre la embolización y la cirugía.

Ventajas, comparado con la cirugía:

La EAU disminuye la duración del procedimiento, supone menor estancia hospitalaria (1 día), el tiempo de recuperación es menor (retorno a la vida normal en 10 días) y disminuye la posibilidad de transfusión.

Inconvenientes:

La EAU muestra mayores tasas de complicaciones menores (fiebre, dolor, náuseas), mayor tasa de reingresos (en la mayoría de los casos por fiebre o dolor) y aumenta la posibilidad de requerir una segunda intervención a los 2-5 años.

La **revisión sistemática** llevada a cabo por **Van der Kooij and cols.** concluye lo siguiente: (25)

Ventajas:

Menor estancia hospitalaria y menor dolor, respecto a aquellas pacientes sometidas a cirugía (histerectomía o miomectomía), pudiendo reincorporarse a la vida laboral de manera más temprana. Evita los efectos secundarios de la terapia médica continuada y las posibles complicaciones de la cirugía.

El sangrado uterino se normaliza en el 75% de las pacientes a los 5 años de seguimiento. El riesgo de amenorrea tras la EAU es menor del 3% en mujeres menores de 45 años y de un 15% aproximadamente en mayores de 45 años.

Inconvenientes:

Mayor tasa de complicaciones y reingresos. A medida que es mayor el tamaño del útero y el número de miomas, la técnica será menos efectiva.

El 20-30% de las pacientes intervenidas requieren un segundo tratamiento para controlar los síntomas (histerectomía, miomectomía, nueva EAU).

Los principales trabajos publicados comparan la EAU con la histerectomía o miomectomía, y estudian la seguridad, eficacia y complicaciones a corto y medio plazo en los diferentes casos. Cabe destacar el estudio EMMY publicado en 2010.

Tabla 5. Estudios comparativos de EAU con cirugía (histerectomía/miomectomía)

Estudio	Año	Tipo estudio	Población	Brazos	Variable resultado principal	Seguimiento
EMMY	2010	ECA	177	Histerect.	Necesidad histerect.	5 años
MARA ⁹	2008	ECA	121	Miomect.	Síntomas	2 años
REST ¹⁰	2007	ECA	157	Histerect.	Calid. vida	1 año
HOPEFUL	2007	Caso control	1108	Histerect.	Múltiple	4 años

Hehenkamp and cols. publicaron los resultados de un **ensayo clínico (EMMY)** comparando la EAU frente a histerectomía (27).

En el estudio participaron 266 pacientes, aleatorizadas en dos grupos: EAU (n=88) e histerectomía (n=177). Se realizaron mediciones de la calidad de vida en 6 ocasiones durante 24 meses en cuanto a salud mental y física, función urinaria y defecatoria y satisfacción de la paciente. En los resultados no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos, pudiendo considerar la EAU una buena alternativa a la histerectomía.

En el Departamento de Ginecología de la Universidad de Lublin (Polonia) se llevó a cabo un estudio sobre la influencia de la terapia de AU en comparación con la EAU (28). Dicho estudio, observacional prospectivo, de casos y controles, publicado en 2015, compara el volumen del mioma y la vascularización a los tres meses de seguimiento en pacientes premenopáusicas sintomáticas con fibromas uterinos intramurales.

El porcentaje de reducción de volumen del MU tras 3 meses de tratamiento con AU 5mg (48,1%) no fue significativamente diferente respecto a la EAU (47,3%). En cuanto al porcentaje de reducción en el índice de vascularización (VI) e índice vascularización flujo (VFI) fue significativamente mayor para EAU (95,4% para ambos, VI e VFI), que para AU (51,5% VI y 62,5% VFI).

Podemos decir que la EAU es considerada una alternativa a la histerectomía, mientras que el AU fue registrado originalmente como tratamiento preoperatorio. Los estudios que evaluaron la seguridad y eficacia de ciclos repetidos de AU han dado lugar a la ampliación de las indicaciones del mismo, habiéndose comercializado recientemente como tratamiento único a largo plazo.

Tabla 6. Volumen del mioma uterino e índices vasculares según ecografía Doppler, antes y tres meses después de tratamiento con UPA (Acetato de ulipristal) y UAE (Embolización de arterias uterinas).

Fibroid measurement	Before treatment	At 3-month follow-up	P*
Volume (cm ³)			
UPA	107.8 (73.1–167.0)	63.8 (38.1–91.7)	< 0.001
UAE	108.9 (74.0–173.0)	59.1 (28.5–78.6)	< 0.001
Vascularization index			
UPA	4.16 (0.95–6.59)	0.54 (0.16–1.73)	0.005
UAE	1.44 (0.40–6.86)	0.12 (0.02–0.35)	0.002
Flow index			
UPA	26.10 (19.59–31.14)	16.30 (10.86–23.83)	0.017
UAE	24.01 (16.30–33.12)	10.44 (7.60–17.76)	0.01
Vascularization flow index			
UPA	0.82 (0.18–2.07)	0.12 (0.03–0.43)	0.003
UAE	0.24 (0.08–1.98)	0.01 (0.00–0.06)	0.004

Data are presented as median (interquartile range). *Comparison of values obtained before and after treatment.

Tabla 7. Reducción media de volumen del mioma uterino e índices vasculares tres meses postratamiento con AU y EAU.

Fibroid measurement at 3-month follow-up	UPA	UAE	P
Volume reduction (%)	48.1 (24.8–60.0)	47.3 (29.5–69.5)	0.53
VI reduction (%)	51.5 (40.6–96.2)	95.4 (74.5–97.5)	0.047
FI reduction (%)	30.9 (11.6–54.7)	54.3 (9.1–73.5)	0.35
VFI reduction (%)	62.5 (22.2–85.4)	95.4 (83.3–100.0)	0.042

Data are presented as median (interquartile range). FI, flow index; VFI, vascularization flow index; VI, vascularization index.

(28)

9.3.MRgFUS

Es una opción de tratamiento, recomendada por la guía NICE, relativamente reciente (aprobada por la FDA en 2004) para el tratamiento de los miomas uterinos en mujeres premenopáusicas con deseos genésicos cumplidos, muestra un excelente perfil de seguridad.

Tabla 8 . Criterios de selección para tratamiento con MRgFUS

Criterios de inclusión del paciente	<ul style="list-style-type: none"> – Mayores de 18 años – Estatus premenopáusico – Tolerancia a la posición prona – Tamaño uterino equivalente a menos de 24 semanas – Clasificación ASA 1 o 2
Criterios de exclusión del paciente	<ul style="list-style-type: none"> – Claustrofobia – Adeniosis difusa – Embarazo o infección pélvica aguda – Antecedente de cicatrices subcutáneas por liposucción – Cáncer uterino
Criterios de inclusión del mioma	<ul style="list-style-type: none"> – Bien definidos en T2 – Número de miomas ≤ 6 – Tamaño de 11 mm a 10 cm de diámetro mayor – Volumen menor de 125 cm³ para un tratamiento – Volumen menor de 250 cm³ en dos tratamientos – Miomas no pediculados o de pedículos amplios

ASA: American Society of Anesthesiologists.

Ventajas:

Se trata de una técnica mínimamente invasiva, que no precisa incisión ni punción, únicamente una sonda vesical y una vía periférica para una sedación moderada. Las imágenes por RM permiten identificar las estructuras anatómicas y monitorizar en tiempo real la termodestrucción del tejido.

Puede realizarse de manera ambulatoria (no requiere hospitalización), la recuperación de la paciente es rápida (retorno a la vida normal en 1 día) y la morbilidad es baja.

Limitaciones: tamaño, vascularización y accesibilidad, entre otros. Aunque no se sabe cuál es el tamaño máximo que debe tener un mioma para seleccionar dicha técnica, algunos estudios han determinado que aquellos miomas mayores de 10 cm deben ser tratados previamente con a-GnRH, para conseguir un mejor resultado posterior con MRgFUS. La mejoría de los síntomas tiene lugar dentro de los tres primeros meses, y se mantiene a los 24-36 meses de seguimiento.

Contraindicaciones: adenomiosis, cinco o más miomas, o no realce con gadolinio.

Contraindicaciones relativas: MRgFUS no es de elección cuando el mioma es resecable por histeroscopia, si está calcificado o si existe riesgo de lesión del intestino o de la vejiga.

Inconvenientes:

Es una técnica cara en términos económicos y de tiempo.

Es poco efectiva en miomas muy vascularizados, y presenta efectos adversos (16% refiere dolor intenso), cuya incidencia disminuye con la experiencia del profesional, con independencia del tamaño del tumor.

En 2010 se ha realizado un **estudio** controlado, aleatorizado en fase de reclutamiento (**FIRSTT**), que compara **EAU** frente a **MRgFUS** en términos de necesidad de procedimiento adicional posterior, alivio de los síntomas, recuperación, calidad de vida, efectos sobre la reserva ovárica, complicaciones e impacto económico.(29) A pesar de que en el momento inicial se aprobó el tratamiento con MRgFUS para mujeres con clínica asociada a miomas uterinos y deseo genésico cumplido, se ha publicado que con esta técnica se puede recuperar la fertilidad (19).

En 2011 la **Clínica Mayo** publicó un estudio de 130 mujeres con MU tratadas con MRgFUS. Del total, 71 mujeres fueron tratadas en una única sesión de 3 horas,

mientras que el resto precisó 2 sesiones en días consecutivos. A los 3 meses tras finalizar el tratamiento el 85% presentaron mejoría de los síntomas asociados al mioma, aumentando esta mejoría a los 6 meses llegando al 92% y al 87% al año del tratamiento. (30)

En España sólo dos centro poseen dicha técnica. En 2011, en el Instituto Cartuja, se realizó un estudio sobre los tres primeros casos en España de gestación a término tras tratamiento de miomas mediante cirugía no invasiva MRgFUS, considerándola una técnica fiable, segura y efectiva para el tratamiento de miomas uterinos incluso en mujeres con deseo genésico, pero aún se necesitan más estudios para confirmar los resultados.

9.4.MIOLISIS

Consiste en la destrucción in situ de los tumores por vía laparoscópica mediante láser NdYAG, electrocoagulación, radiofrecuencia o crioterapia.

La miolisis es una alternativa a la histerectomía o miomectomía en pacientes seleccionadas con miomas subserosos o intramurales sintomáticos, que desean preservar el útero pero que no desean conservar la fertilidad.

Ventajas: principalmente su facilidad y rapidez. Es una técnica más fácil que la miomectomía, que requería sutura. En un ensayo aleatorizado se demostró una menor estancia hospitalaria y menor pérdida sanguínea con esta técnica.

Inconvenientes:

La destrucción del tejido sin reparación posterior puede derivar en adherencias o incremento del riesgo de rotura en gestaciones posteriores (31).

Complicaciones de la miolisis laparoscópica: Infección pélvica, bacteriemia, sangrado (menos del 1% de los casos).

Esta técnica aún no está muy extendida debido a la falta de estudios con largas series de pacientes así como por el riesgo desconocido de recidiva.

Actualmente, parece que la embolización de arterias uterinas (EAU) es preferible.

10. CONCLUSIONES

Los datos obtenidos de esta revisión son coincidentes con los estudios realizados por diferentes autores sobre la eficacia de los tratamientos más novedosos del mioma uterino.

Después de haber analizado los resultados concluyo que:

- Existe una gran diversidad de tratamientos para el MU, sin embargo se puede afirmar que no hay ningún método ideal. La elección en el manejo del mioma dependerá principalmente de la localización del mismo y los deseos genésicos de la mujer.
- Dentro de los tratamientos médicos, el AU es el más novedoso en cuanto a su pauta intermitente de 5mg/día a largo plazo sin necesidad de posterior cirugía en un gran porcentaje de pacientes.
- La EAU es un método no invasivo realizado por radiólogos intervencionistas. Generalmente reduce el tamaño del mioma y deja a la mujer asintomática en un alto porcentaje de casos.
- MRgFUS es un método muy novedoso que muestra importante mejoría de la calidad de vida de la paciente, pero aún no está disponible en la mayoría de los centros.
- Respecto a la miolisis no hay estudios concluyentes.
- Finalmente, cabe destacar que, los tratamientos quirúrgicos (miomectomía e histerectomía) continúan teniendo relevancia.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Buttram VC. Uterine leiomyomata--aetiology, symptomatology and management. *Prog Clin Biol Res.* 1986;225:275-96.
2. Okolo S. Incidence, aetiology and epidemiology of uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2008;22(4):571-88.
3. Cañete Palomo ML, Martín NR. Management of fibroids. *Med Clin (Barc).* 2013;141 Suppl 1:55-61.
4. Stewart EA. Epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, and natural history of uterine leiomyomas (fibroids). En: Barbieri RL, Levine D (eds.) *UpToDate.* 2015.
5. Bukulmez O, Doody KJ. Aspectos clínicos de los miomas. *Obstet Gynecol Clin N Am.* 2006;33(1):69-84.
6. Laughlin SK, Herring AH, Savitz DA, Olshan AF, Fielding JR, Hartmann KE, et al. Pregnancy-Related Fibroid Reduction. *Fertil Steril.* 2010;94(6):2421-3.
7. Levens ED, Wesley R, Premkumar A, Blocker W, Nieman LK. Magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasound for determining fibroid burden: implications for clinical research. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200(5):537.e1-7.
8. Bingol B, Gunenc MZ, Gedikbasi A, Guner H, Tasdemir S, Tiras B. Comparison of diagnostic accuracy of saline infusion sonohysterography, transvaginal sonography and hysteroscopy in postmenopausal bleeding. *Arch Gynecol Obstet.* 2011;284(1):111-7.
9. Lefebvre G, Vilos G, Allaire C, Jeffrey J, Arneja J, Birch C, et al. The management of uterine leiomyomas. *J Obstet Gynaecol Can J.* 2003;25(5):396-418-422.
10. Laughlin SK, Hartmann KE, Baird DD. Postpartum factors and natural fibroid regression. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(6):496.e1-6.
11. Mäkäräinen L, Ylikorkala O. Primary and myoma-associated menorrhagia: role of prostaglandins and effects of ibuprofen. *Br J Obstet Gynaecol.* 1986;93(9):974-8.
12. Lukes AS, Moore KA, Muse KN, Gersten JK, Hecht BR, Edlund M, et al. Tranexamic acid treatment for heavy menstrual bleeding: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2010;116(4):865-75.
13. Lethaby A, Vollenhoven B, Sowter M. Pre-operative GnRH analogue therapy before hysterectomy or myomectomy for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(2):CD000547.
14. Parker WH. Uterine myomas: management. *Fertil Steril.* 2007;88(2):255-71.
15. Jin C, Hu Y, Chen X, Zheng F, Lin F, Zhou K, et al. Laparoscopic versus open myomectomy--a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;145(1):14-21.

16. Hald K, Kløw N-E, Qvigstad E, Istre O. Treatment of uterine myomas with transvaginal uterine artery occlusion: possibilities and limitations. *J Minim Invasive Gynecol*. 2008;15(5):631-5.
17. Marret H, Fritel X, Ouldamer L, Bendifallah S, Brun J-L, De Jesus I, et al. Therapeutic management of uterine fibroid tumors: updated French guidelines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012;165(2):156-64.
18. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Uterine artery embolisation for fibroids: Guidance and guidelines [Internet]. 2010 [citado 5 de mayo de 2016]. Recuperado a partir de: <http://www.nice.org.uk/ipg367>.
19. Clark NA, Mumford SL, Segars JH. Reproductive impact of MRI-guided focused ultrasound surgery for fibroids: a systematic review of the evidence. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2014;26(3):151-61.
20. Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P, Puscasiu L, Zakharenko NF, Ivanova T, et al. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N Engl J Med*. 2012;366(5):409-20.
21. Donnez J, Hudecek R, Donnez O, Matule D, Arhendt H-J, Zatik J, et al. Efficacy and safety of repeated use of ulipristal acetate in uterine fibroids. *Fertil Steril*. 2015;103(2):519-527.e3.
22. Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología (SEGO). Protocolos Asistenciales en Ginecología. Miomas Uterinos. 2015.
23. Committee on Gynecologic Practice, American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion. Uterine artery embolization. *Obstet Gynecol*. 2004;103(2):403-4.
24. Lucino S, Ñañez ML, Castellari M, Oulton C. Embolización arterial de miomas uterinos: resultados morfológicos y funcionales a corto y mediano plazo. *Rev Argent Radiol*. 2010; 74(2):159-70.
25. Van der Kooij SM, Bipat S, Hehenkamp WJK, Ankum WM, Reekers JA. Uterine artery embolization versus surgery in the treatment of symptomatic fibroids: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;205(4):317.e1-18.
26. Gupta JK, Sinha AS, Lumsden MA, Hickey M. Uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(1):CD005073.
27. Volkers NA, Hehenkamp WJK, Birnie E, Ankum WM, Reekers JA. Uterine artery embolization versus hysterectomy in the treatment of symptomatic uterine fibroids: 2 years' outcome from the randomized EMMY trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196(6):519.e1-11.
28. Czuczwar P, Wozniak S, Szkodziak P, Milart P, Wozniakowska E, Wrona W, et al. Influence of ulipristal acetate therapy compared with uterine artery embolization on fibroid volume and vascularity indices assessed by three-dimensional ultrasound: prospective observational study. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;45(6):744-50.

29. Bouwsma EVA, Hesley GK, Woodrum DA, Weaver AL, Leppert PC, Peterson LG, et al. Comparing focused ultrasound and uterine artery embolization for uterine fibroids-rationale and design of the Fibroid Interventions: reducing symptoms today and tomorrow (FIRSTT) trial. *Fertil Steril.* 2011;96(3):704-10.
30. Rabinovici J, David M, Fukunishi H, Morita Y, Gostout BS, Stewart EA, et al. Pregnancy outcome after magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery (MRgFUS) for conservative treatment of uterine fibroids. *Fertil Steril.* 2010;93(1):199-209.
31. Arcangeli S, Pasquarette MM. Gravid uterine rupture after myolysis. *Obstet Gynecol.* 1997;89(5 Pt 2):857.

12. ANEXOS

Anexo 1. Clasificación de las recomendaciones en función del nivel de evidencia disponible.

Clasificación de las recomendaciones en función del nivel de evidencia disponible	
Ia	La evidencia científica procede a partir de meta-análisis de ensayos clínicos controlados y aleatorizados
Ib	La evidencia científica procede de al menos un ensayo clínico controlado y aleatorizado
IIa	La evidencia científica procede de al menos un estudio prospectivo controlado, bien diseñado y sin aleatorizar
IIb	La evidencia científica procede de al menos un estudio casi experimental, bien diseñado
III	La evidencia científica procede de estudios descriptivos no experimentales, bien diseñados como estudios comparativos, de correlación o de casos y controles
IV	La evidencia científica procede de documentos u opiniones de expertos y/o experiencias clínicas de autoridades de prestigio

Anexo 2. Grados de recomendación.

Grados de recomendación	
A	Existe buena evidencia en base a la investigación para apoyar la recomendación. (Recoge los niveles de evidencia científica Ia y Ib)
B	Existe moderada evidencia en base a la investigación para apoyar la recomendación (Recoge los niveles de evidencia científica IIa, IIb y III)
C	La recomendación se basa en la opinión de expertos o en un panel de consenso. (Recoge el nivel de evidencia IV)