



VNIVERSITAT  
ID VALÈNCIA (HUMAN) [HUMAN]  
Facultat de Medicina i Odontologia

Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología

Programa de Doctorado: 3139 Medicina

# Tratamiento del mioma con acetato de ulipristal: control evolutivo con ecografía/angiografía tridimensional

**TESIS DOCTORAL**

presentada por **Carlos Pascual Botía**, licenciado en Medicina, para optar  
al título de Doctor en Medicina y cirugía

**Dirigida por,**

**Prof. Antonio Cano Sánchez**

**Prof. Francisco Raga Baixauli**

**Valencia, Enero 2020**



Yo, **D. Antonio Cano Sánchez**, Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Clínico Universitario de Valencia y Catedrático del Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología de la Universidad de Valencia

CERTIFICO QUE:

**D. Carlos Pascual Botía**, Licenciado en Medicina por la Universidad de Valencia, ha realizado bajo mi dirección, compartida con el Prof. Dr. D. Francisco Raga Baixauli, la presente Tesis Doctoral titulada **“Tratamiento del mioma con acetato de ulipristal: control evolutivo con ecografía/angiografía tridimensional”** para la obtención del título de doctor en el Programa de Doctorado de Medicina de la Universidad de Valencia.

Y para que así conste a los efectos oportunos, firmo la presente certificación:

**Fdo. Prof. Dr. D. Antonio Cano Sánchez**

Valencia, 2020.



Yo, **D. Francisco Raga Baixauli**, Jefe Clínico del Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Clínico Universitario de Valencia y Profesor del Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología de la Universidad de Valencia

CERTIFICO QUE:

**D. Carlos Pascual Botía**, Licenciado en Medicina por la Universidad de Valencia, ha realizado bajo mi dirección, compartida con el Prof. Dr. D. Antonio Cano Sánchez, la presente Tesis Doctoral titulada **“Tratamiento del mioma con acetato de ulipristal: control evolutivo con ecografía/angiografía tridimensional”** para la obtención del título de doctor en el Programa de Doctorado de Medicina de la Universidad de Valencia.

Y para que así conste a los efectos oportunos, firmo la presente certificación:

**Fdo. Prof. Dr. D. Francisco Raga Baixauli**

Valencia, 2020



# Agradecimientos

En primer lugar, quisiera agradecer a mis directores de Tesis. Al Dr. Cano quiero agradecerle el haberme transmitido la ilusión por la investigación y el saber valorar el esfuerzo muchas veces desagradecido que conlleva, así como los consejos y ayuda que he recibido gracias a su experiencia. A Paco además de agradecerle su esfuerzo y dedicación en este estudio, quiero agradecerle todo el apoyo recibido desde que entré en el Servicio de Ginecología del Hospital Clínico, donde me ofrecía su ayuda antes de que se la pidiera, y que gracias a su voluntad e ilusión este trabajo ha sido posible. De él no sólo he aprendido Ginecología, sino que también lo importante que es trabajar en equipo y que además de ser un buen profesional se debe ser buen compañero.

Agradezco a mis compañeros, tanto adjuntos como residentes, todo lo que he aprendido de ellos y todas las experiencias compartidas, desde lo más básico de la especialidad a las cosas más importantes de la vida. Y en especial a mis coR, Sara y Carmela, las mejores compañeras que podría tener. Juntos, como en todo lo que hicimos durante la especialidad, iniciamos y nos ayudamos en esta ardua tarea del doctorado.

A mi familia y Alfonso, porque desde siempre me han apoyado y dado ánimos en todo aquello que me he propuesto y que gracias a su ayuda, enorme paciencia y consejos he conseguido.

# Índice

1. Introducción
2. Metodología
3. Resultados
4. Discusión
5. Conclusiones
6. Bibliografía



# Índice

Lista de abreviaturas y siglas.....	13
Lista de tablas.....	15
Lista de figuras.....	17
1. Introducción: .....	23
1.1. Epidemiología .....	23
1.2. Fisiopatología .....	28
1.3. Manifestaciones clínicas .....	79
1.4. Diagnóstico .....	82
1.5. Tratamiento .....	126
2. Metodología.....	165
2.1. Objetivos e hipótesis .....	165
2.1.1. Hipótesis de trabajo.....	165
2.1.2. Objetivos.....	167
2.1.3. Razones e interés científico médico del tema de investigación propuesto.....	169
2.2. Material y métodos .....	173
3. Resultados .....	189
3.1. Análisis estadístico .....	189
3.2. Análisis de los datos de pacientes .....	191
4. Discusión .....	213
4.1. Fortalezas del estudio .....	225
4.2. Limitaciones del estudio .....	226
5. Conclusiones .....	227
6. Bibliografía .....	229
Anexos .....	255



## **Lista de abreviaturas y siglas en la tesis doctoral**

2D: Bidimensional

3D: Tridimensional

a-GnRH/GnRH-a: Agonistas o análogos de la hormona liberadora de gonadotrofinas

ADN: Ácido desoxirribonucleico

AHOC: Anticonceptivos hormonales orales combinados

AINES: Antiinflamatorios no esteroideos

ARN: Ácido ribonucleico. mRNA: microRNA

AU/UA/UPA: Acetato de ulipristal/Ulipristal acetate

COMT: catecol-o-metiltransferasa

DILI: Drug Induced Liver Injury

DIU-LNG: Dispositivo intrauterino con levonorgestrel (DIU-LNG)

ECM/MCE: Matriz extracelular

EGF: Epidermal growth factor

ER: Receptores de estrógenos

FDA: Food and Drug administration

FIGO: Federación internacional de Ginecología y Obstetricia

GF: Factores de crecimiento (Growth factors, GF)

IGF-I: Insulin-like growth factor I

PAECs: Progesterone receptor modulator associated endometrial changes, Cambios Endometriales Asociados a los moduladores del receptor de Progesterona

PDGF: Platelet-derived growth factor

PPARs: Peroxisome Proliferator-Activated Receptor

PR: Receptores de progesterona

SERM: Modularos selectivos de los receptores de estrógenos

SPRM/MSRP: Moduladores selectivos de los receptores de progesterona

TGF-B: Transforming growth factor B

VOCAL: Virtual Organ Computer-aided AnaLysis

## **Lista de tablas en la tesis doctoral**

Tabla 1: Costes derivados de los miomas uterinos

Tabla 2: Esquema fisiopatología de los miomas

Tabla 3: Diferencias étnicas. Mujeres afroamericanas y miomas

Tabla 4: Resumen de declaración MUSA

Tabla 5: Grado histeroscópico de los miomas submucosos según la clasificación de la Sociedad Europea de Histeroscopia

Tabla 6: Clasificación de color score

Tabla 7: Resumen de los diferentes índices de vascularización 3D power Doppler

Tabla 8: Clasificación de la FIGO

Tabla 9: Datos a reportar en un informe ecográfico sobre miomas

Tabla 10: Diagnóstico diferencial ecográfico de los miomas

Tabla 11: Tratamientos médicos comercializados y en investigación

Tabla 12: Beneficios e inconvenientes del tratamiento con agonistas de la GnRH

Tabla 13: Beneficios e inconvenientes del tratamiento con Acetato de Ulipristal

Tabla 14: Resultados del tratamiento prolongado intermitente con Acetato de Ulipristal. Tasas de amenorrea y reducción del volumen

Tabla 15: Comparación de los diferentes tratamientos médicos de los miomas

Tabla 16: Descripción de las mediciones de las pacientes del estudio. Variables estudiadas.

Tabla 17: Variables descartadas

Tabla 18. P-Valor de las variables estudiadas

Tabla 19: Descripción de las mediciones de las pacientes del estudio según ColorScore

## **Lista de figuras en la tesis doctoral**

Figura 1: Papel de la vitamina D en la fisiopatología de los miomas

Figura 2: Esquema interacciones fisiopatológicas. Papel de los estrógenos y progesterona

Figura 3: Esquema manifestaciones clínicas de los miomas

Figura 4: Imágenes ilustrativas de la ecogenicidad de los miomas uniformes

Figura 5: Ejemplos de miomas con ecogenicidad no uniforme

Figura 6: El borde de los miomas o rim

Figura 7: En esta imagen se muestra distintas formas que pueden presentar los miomas.

Figura 8: Dibujos esquemáticos y su correlación con imágenes ecográficas en 2D con Doppler, de la clasificación de Colorscore que es la Cantidad de color

Figura 9: Ejemplos de tamaño y ramificación de los vasos

Figura 10: Ejemplos de dirección de los vasos en los miomas

Figura 11: Dibujos esquemáticos ilustrando como medir el útero

Figura 12: Esquema explicativo ilustrando una zona de la unión.

Tomado y adaptado de MUSA (Van den Bosch et al., 2015)

Figura 13: Volumen 3D de un mioma obtenido mediante VOCAL

Figura 14: Ejemplo de ecografía vaginal 3D, obtención de imágenes para posterior reconstrucción 3D

Figura 15: Valoración de la cantidad de vascularización en un mioma mediante Power Doppler color

Figura 16: Dibujos esquemáticos explicativos de la clasificación de color score

Figura 17: Ejemplo de ecografía vaginal 2D con aplicación de Power Doppler sobre mioma uterino para valoración del colorscore

Figura 18: Ejemplo de ecografía vaginal 2D con aplicación de Power Doppler, donde visualizamos la vascularización uterina

Figura 19: Ejemplos del cálculo de los índices de vascularización en un mioma (VI, FI, VFI), mediante VOCAL

Figura 20: Ejemplo de ecografía transvaginal 3D donde se aplica Doppler 3D para valoración de la vascularización de un mioma

Figura 21: Otro ejemplo de ecografía transvaginal 3D donde se aplica Doppler 3D para valoración de la vascularización de un mioma

Figura 22 y 23: Esquemas explicativos de clasificación FIGO de los miomas según su localización

Figura 24: Ejemplo de ecografía transvaginal 2D, donde se observa útero con mioma tipo 3 de la FIGO

Figura 25: Ejemplo de ecografía transvaginal 2D, donde se observa útero con mioma tipo 6 de la FIGO

Figura 26: Actitud expectante: esquema ante Paciente asintomática sin deseo genésico

Figura 27: Ecógrafo Voluson E10, General Electric Healthcare

Figura 28: Ejemplo del cálculo mediante VOCAL del volumen de un mioma

Figura 29: Ejemplos del cálculo de los índices de vascularización en un mioma (VI, FI, VFI), mediante VOCAL

Figura 30: Esquema del diseño del estudio. Método de estudio de los casos

Figura 31: Distribución de los miomas según la clasificación de la FIGO

Figura 32: Distribución de las variables objetivos según los valores de ColorScore.

Figura 33: Distribución de los residuos obtenidos tras aplicar ANOVA

Figura 34: histograma de los residuos

Figura 35: Porcentaje de reducción del tamaño del mioma en el total de la muestra y según el colorscore

Figura 36: Evolución reducción del volumen a lo largo de los controles en el total de la muestra

Figura 37: Evolución de la reducción del volumen de los miomas en cada uno de los controles en función del color score en la ecografía basal

Figura 38: Evolución de la reducción media del volumen de los miomas en cada uno de los controles en función del color score en la ecografía basal

Figura 39: Evolución de la reducción media del volumen en cada uno de los controles en función del tipo de mioma según la clasificación de la FIGO

Figura 40: Porcentaje de reducción del índice de flujo de vascularización en el total de la muestra y según el colorscore

# **TESIS DOCTORAL**

## **TÍTULO:**

**Tratamiento del mioma con acetato  
de ulipristal: control evolutivo con  
ecografía/angiografía tridimensional**

## **SUBTÍTULO:**

**Estudio de las características ecográficas  
de los miomas como predictores de la  
respuesta al tratamiento con Acetato de  
Ulipristal**



# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1 Epidemiología de los miomas uterinos

Los miomas uterinos continúan siendo el tumor uterino benigno más frecuente y la primera indicación de histerectomía, realizándose en torno a 200.000 histerectomías al año por miomas uterinos en los EEUU, y un número creciente de miomectomías (en torno a 30.000/año) siendo la principal indicación para cirugía ginecológica (Commandeur et al 2015., Baird et al., 2003). A pesar de ello, la incidencia de miomas en la población general no ha sido identificada. La literatura estima una prevalencia entre el 20 y el 40% de las mujeres mayores de 30 años. En España según un estudio de 2007, se estimó una prevalencia del 18.8% para mujeres mayores de 18 años, con un 19.1% adicional para aquellas mujeres con problemas de sangrados (Monleón et al., 2018; Downes et al., 2010).

Se confiere un mayor riesgo de miomas a las mujeres de raza negra frente a las mujeres blancas, pero los datos se basan en datos clínicos, como que la histerectomía por miomas uterinos es más frecuente entre las mujeres negras, siendo también más

frecuente en ellas el diagnóstico de miomas. No se sabe si estas diferencias son debidas a factores extraños que afectan al diagnóstico clínico o a verdaderas diferencias en la incidencia de miomas (Baird et al., 2003).

El NIEHS uterine fibroid study (del National institute of environmental health science) proporciona datos sobre la incidencia acumulativa de miomas uterinos basándose en el diagnóstico ecográfico mediante el screening de una muestra aleatoriamente seleccionada. En este estudio se documentó que las mujeres negras tienen más probabilidades que las blancas de tener miomas uterinos. Proporcionalmente más mujeres negras tuvieron una histerectomía por miomas. Incluso entre las mujeres sin diagnóstico previo de miomas, las mujeres negras tuvieron mayor número de nuevos diagnósticos de miomas en el screening ecográfico (59% vs 43%) y eran más jóvenes al diagnóstico (33 años vs 36). Este estudio también sugiere que más del 80% de las mujeres negras y cerca del 70% de las mujeres blancas desarrollan miomas uterinos a lo largo de la década de los 40. (Baird et al 2013, Commandeur et al 2015). También es sabido que los miomas parece que son más frecuentes en los Estados Unidos que en Europa.

En el estudio de Cardozo et al., publicado en 2012, se recogieron datos de estudios previos sobre los costes derivados de los miomas en una población de entre 25 y 54 años de los Estados Unidos, con el propósito de estimar el coste anual para la sociedad de los miomas uterinos. Se calculó el coste anual para los costes directos e indirectos (incluyendo costes obstétricos debidos a miomas).

Los costes directos incluían: cirugía, hospitalización, citas en consultas, medicamentos prescritos. La histerectomía fue la cirugía más común para el manejo de los miomas, seguida de la miomectomía, embolización y ablación endometrial. Entre el 36.97% y el 77.64% fueron tratadas sin cirugía. Los costes directos anuales que se estimaron fueron entre 4.1 y 9.4 billones de dólares. El manejo quirúrgico contribuyó entre 829 millones y 4.2 billones del total, mientras que el manejo médico entre 3.27 y 5.1 billones (siendo el coste por paciente entre 5563 y 8665 dólares) (Cardozo et al., 2012).

Los costes indirectos son los derivados de la pérdida de tiempo de trabajo y también aquellos secundarios a complicaciones obstétricas. El coste anual total debido al absentismo y la incapacidad temporal fue de 1.55 a 17.2 billones, siendo mayor

entre aquellas pacientes que fueron tratadas quirúrgicamente. Entre las complicaciones obstétricas la más fuertemente asociada a miomas es el parto mediante cesárea (debido mal presentación o placenta previa). La estimación anual de los costes derivados de cesáreas secundarias a miomas fue de 185 millones a 6.18 billones. Otras complicaciones asociadas son la prematuridad y los abortos. Los costes derivados de cuidar un recién nacido prematuro como consecuencia de miomas uterino se calcularon entre 52 millones a 1.47 billones anuales. Los costes derivados del manejo quirúrgico de abortos espontáneos atribuidos a miomas fueron de 983.935 millones a 110.698.973 millones de dólares (Cardozo et al., 2012).

Al final el coste total para el sistema de salud, tras la suma de costes directos e indirectos, es de 5.89 a 34.37 billones anuales.

En conclusión, los miomas uterinos resultan en un significativo coste anual para la sociedad de los Estados Unidos, mayor que el derivado del cáncer de mama, cáncer de colon, o de ovario, y cerca de una quinta parte de los costes anuales por diabetes mellitus en los Estados Unidos (Cardozo et al., 2012).

Por lo tanto, los miomas son una patología frecuente y que supone un alto coste a los sistemas de salud.

<b>Costes derivados de miomas uterinos</b>	
<b>Costes directos</b>	
• Total costes directos	entre 4.1 y 9.4 billones de dólares
• Manejo quirúrgico	entre 829 millones y 4.2 billones del total
• Manejo médico	entre 3.27 y 5.1 billones del total
<b>Costes indirectos</b>	
• Absentismo e incapacidad temporal	1.55 a 17.2 billones al año
• Cesáreas secundarias a miomas	185 millones a 6.18 billones
• Cuidados recién nacido prematuro	52 millones a 1.47 billones anuales
• Cirugía abortos por miomas	983.935 millones a 110.698.973 millones
<b>Coste total</b>	<b>de 5.89 a 34.37 billones anuales</b>

*Tabla 1: Resumen de los costes derivados de miomas uterinos*

*(Cardozo et al., 2012)*

## 1.2 Fisiopatología

Esquema fisiopatología de los miomas
<b>Origen celular</b>
<b>Genética:</b>
Factores epigenéticos:
Metilación del ADN
MicroRNA
Aberraciones citogenéticas:
MED12
Translocation t (12; 14) (q14-15; q23-24)HMGA2 y RAD51B
<b>Factores raciales o étnicos:</b>
COMT
Vitamina D
<b>Factores de crecimiento (Growth factors, GF)</b>
Epidermal growth factor (EGF) and Platelet-derived growth factor (PDGF)
Transforming growth factor B (TGF-B)
Insulin-like growth factor I (IGF-I)

<b>Citoquinas</b>
<b>Matriz extracelular</b>
<b>Otros:</b>
Wnt / B-Catenin
Ácido retinoico
Peroxisome Proliferator-Activated Receptor (PPARs)
<b>Señalización de esteroides/Hormonas:</b>
Estrógenos
Progesterona

*Tabla 2: Esquema fisiopatología de los miomas*

### **1.2.1 El origen y el crecimiento de los miomas**

A pesar de la elevada prevalencia y el enorme impacto en el sistema sanitario y la economía, no hay un tratamiento médico efectivo disponible para eliminar los miomas. Esto es debido en parte a que se conoce muy poco acerca de su fisiopatología, aunque se cree que el evento inicial es la proliferación de una célula de musculo liso, se cree que además es necesario un sistema de señalización complejo.

Los miomas están generalmente compuestos de áreas de fascículos de músculo liso desordenados caracterizados por un exceso de matriz extracelular acelular (Commandeur et al 2015). Tanto el miometrio como los miomas consisten en células fusiformes dispuestas en fascículos. Tienen abundante citoplasma eosinofílico y los núcleos uniformes en tamaño, forma y cromasia. La matriz extracelular suele ser más abundante en los miomas.

Hay al menos dos componentes en el desarrollo de los miomas. Uno es la transformación de los miocitos normales en miocitos anormales, y el otro sería el crecimiento hasta ser tumores clínicamente aparentes. (Stewart EA. 2001) El primero es un proceso bastante común puesto que se ha visto una alta prevalencia de miomas microscópicos. El crecimiento posterior dependería de la expansión clonal. Hay una gran variedad de subgrupos de cromosomas que podrían estar implicados, por lo que los miomas deben ser vistos como un fenotipo común que resulta de diferentes eventos genéticos.

Hay estudios epidemiológicos, histológicos y experimentales que apoyan la hipótesis que repetidos daños y reparaciones en el miometrio podrían predisponer a la formación de miomas

(Faerstein et al., 2001). Puede ser que factores no hormonales sean responsables de la iniciación del desarrollo de miomas uterinos, siendo la estimulación hormonal un factor muy necesario para su crecimiento. De hecho, el efecto local de los estrógenos o progesterona puede ser estimulante o inhibitorio, subrayando la importancia de la composición de la matriz extracelular local (Kim et al 2013).

La inflamación crónica puede actuar como preconditionante facilitando el desarrollo de varios tipos de cáncer. En varios estudios se afirma que es posible que el aumento de la vascularización y de la permeabilidad vascular, así como proliferación de fibroblastos propio de las reacciones inflamatorias son también importantes en la formación de miomas (Faerstein et al., 2001).

La matriz extracelular con fenotipo disregulado en los miomas junto con el hecho de que varios mediadores moleculares relevantes derivan de la matriz extracelular, los objetivos terapéuticos más prometedores podrían ser las vías de señalización reguladas por TGF-β, GRP10/REST, PI3K-AKT-mTOR, y B-catenina.

La velocidad de crecimiento de los miomas en el útero no está asociada con su localización o tamaño, y la progresión o regresión puede ocurrir bajo las mismas condiciones hormonales. Pero en la práctica clínica los miomas submucosos e intramurales pueden ser considerados dos diferentes manifestaciones de la misma enfermedad, porque difieren en la expresión clínica y en el tratamiento quirúrgico. Así los submucosos generalmente presentan una mayor respuesta al tratamiento con análogos de la GnRH, y pueden ser extirpados histeroscópicamente, a diferencia de los intramurales. Actualmente hay controversia en la teoría de una diferente etiología en función de la localización del mioma, pero por ejemplo los miomas submucosos contienen pocas anomalías cromosómicas en comparación con los intramurales y subserosos.

Hay muchos estudios que afirman que el desarrollo de los miomas está relacionado con el estatus hormonal. De hecho, es sabido que los miomas no aparecen en mujeres prepúberes y que raramente lo hace tras la menopausia, y estudios epidemiológicos sugieren que hay una menor prevalencia de miomas en mujeres multíparas y en mujeres que tuvieron una menarquia tardía. (Terry et al, 2010). También hay estudios que

sugieren que se desarrollan o continúan teniendo síntomas mientras toman terapia hormonal sustitutiva en la menopausia.

Otros estudios explican que el uso de anticonceptivos durante años también disminuye el riesgo (Stewart EA, 2001). Durante el embarazo, aunque los niveles de las hormonas esteroideas sexuales son muy elevadas, paradójicamente los miomas disminuyen de tamaño y pueden convertirse en indetectables en una ecografía postparto (Laughlin et al 2010). En estas situaciones, aunque las concentraciones de estrógenos y progesterona son altas, ambas se asocian con menor riesgo; por tanto otros factores a parte de las concentraciones de hormonas deben ser importantes en su génesis. Esto podría ser debido al efecto combinado del estatus hormonal durante el embarazo y la reorganización del útero en el postparto (Cesen-Cummings et al 2003).

#### **1.2.1.2 El origen celular de los miomas: células candidatas para el desarrollo y crecimiento de los miomas**

Los miomas uterinos humanos son clonales en origen, lo que se ha confirmado por el estudio de la inactivación del estatus heterocigoto de los alelos en el cromosoma X (Cai et al., 2007).

Recientes estudios afirman que los distintos tipos celulares de los miomas, principalmente células musculares lisas y fibroblastos son todas clonalmente derivadas de una célula parental que tendría propiedades de célula madre multipotente (Holdsworth-Carson et al., 2014).

La gran plasticidad y capacidad regenerativa del útero a lo largo de los ciclos menstruales y el embarazo sugieren la presencia en el útero de células madre. En un estudio se ha visto que en humanos se cree que aproximadamente el 3% de las células miometriales tienen propiedades de células madre, lo que se determinó por citometría (Ono et al 2007); Eran células que presentaban marcadores de células madre hematopoyéticas y endoteliales CD34 y negativo para el CD45, Cd106, receptor I de VEGF y factor VII asociado a antígeno. Además, el 98% de las células miometriales están en G0, como sería de esperar en una población de células madre quiescentes. Estas células miometriales tenían la capacidad de crecer bajo condiciones de hipoxia in vitro. De ahí que la hipoxia durante la menstruación pueda ser un desencadenante para la proliferación de las células madre miometriales que llevarían a la formación de miomas (Ono et al 2007).

Las células madre de los miomas, pero no del miometrio, son portadoras de mutaciones del complejo mediador, subunidad 12 (mediator complex subunit 12 (MED12), lo que permite hipotizar que al menos una alteración genética permite transformar las células madres miometriales en células progenitoras de mioma. Alternativamente también se ha sugerido que la hipoxia uterina, la metilación aberrante y la señalización de estrógenos anómala puede jugar un papel crítico en la transformación de célula madre miometrial en un mioma (Ono et al., 2012).

Los tumores derivados de células madre/progenitoras de miomas tienen un índice de proliferación mucho mayor que los que no contienen estas células. Las células madre/progenitoras de miomas parecen ser deficientes en receptores de estrógenos y progesterona, pero tienen propiedades tumorigénicas cuando son estimuladas por estrógeno o progesterona. Las células madre/progenitoras de miomas requieren de células miomatosas maduras o miometriales para poder crecer y proliferar (Ono et al., 2012; Moravek et al., 2014).

Considerando que los miomas uterinos afectan frecuentemente a mujeres en edades reproductivas, hay una creencia que afirma

que un daño relacionado con las menstruaciones podría conllevar a una respuesta inflamatoria anómala. Las contracciones miométrial durante el sangrado menstrual podría inducir daño isquémico o daño derivado de la reperfusión tras isquemia en las células musculares lisas miométriales que podrían ser candidatas para células progenitoras de miomas uterinos. Acorde con esta hipótesis, células positivas apoptóticas, células p53 positivas, y p21 positivas han sido encontradas solo en la fase folicular del ciclo menstrual. Mientras que células Ki-67 positivas son principalmente observadas en la fase lútea. Estos estudios sugieren que la mayoría de las células dañadas serán eliminadas durante la fase folicular como células apoptóticas o células con ciclo celular detenidos, pero alguna de ellas podrían sobrevivir y adquirir mecanismos protectores contra el estrés oxidativo y la apoptosis. Estas células podrían ser precursoras o progenitoras de miomas uterinos (Fujii et al., 2004; Islam et al., 2013).

### **1.2.2 Claves del papel de la genética en el desarrollo de los miomas**

A pesar de su naturaleza benigna aproximadamente el 40-50% de los miomas contienen anomalías cromosómicas, cariotípicas

y citogenéticas que no son aleatorias ni tumor específicas (Nibert and Heim 1990, Rein et al 1991, Ligon and Morton 2001, Sandberg 2005; Islam et al., 2013). Por otro lado, el 50% tiene un cariotipo normal, por lo tanto debe de haber al menos 2 o más mecanismos patogénicos distintos (Rein et al., 1991; Sandberg et al., 2005).

Son muchos los genes y cromosomas que se han identificado en los miomas. En estudios recientes se ha secuenciado el genoma al completo y el perfil de expresión génica de miomas uterinos humanos (Mehine et al 2013). El análisis citogenético de miomas ha indicado que un determinado mioma podría ser derivado clonalmente de un tumor original (Nibert and Heim 1990).

Con las alteraciones genéticas consistentes en cromosomas específicos, algunos genes también han sido identificados (Islam et al., 2013), siendo los más estudiados el HMGA2 y MED12. También se ha visto que un número específico de genes estaba afectado por reordenamientos: HMGA2, RAD51B, COL4A5, COL4A6 y CUX1 (Mehine et al 2013).

La demostración de mosaicismos en miomas que también eran de origen clonal, pero que contiene una mezcla de cariotipo

normal y anormal, apoya la hipótesis que la inestabilidad cromosómica es un hecho secundario que ocurre durante el crecimiento de los miomas (Mashal et al., 1997). Miomas con cariotipo normal son típicamente más pequeños que aquellos con anomalías cromosómicas (Kataoka et al., 2003) y miomas sin mosaicismos celulares son frecuentemente más grandes que los miomas con mosaicismos (Rein et al., 1991).

Hay estudios clínicos y observacionales que han demostrado que alteraciones genéticas o cromosómicas juegan un papel significativo en el desarrollo de los miomas uterinos. Estudios de familia y en gemelos avalan este hecho: las familiares de primer grado de una mujer con miomas tienen mayor riesgo de desarrollar miomas (Sato F et al., 2002); y los gemelos monocigóticos tienen mayor concordancia en el desarrollo de miomas que los dicigóticos. (Luoto R., 2000). Como veremos luego, La etnia también tiene una gran influencia en el desarrollo y la severidad clínica de los miomas.

Además, hay varios síndromes genéticos (por ejemplo, en el Síndrome de Alport) en los que el desarrollo de tumores de músculo liso es característico, y con frecuencia presentan miomas. (Hudson BG et al., 2003)

### **1.2.2.1 Factores epigenéticos:**

La epigenética son los cambios heredables en la expresión de los genes que no están codificados en la secuencia de ADN (Islam et al., 2013). Por un lado tenemos la metilación del DNA. Hasta al momento, los resultados obtenidos son dispares e indican un posible rol funcional del promotor de metilación de DNA mediante silenciamiento de genes en la patogénesis de los miomas uterinos. (Islam et al., 2013)

Por otro lado, los microRNAs son RNAs de aproximadamente 22 pares de longitud no codificantes, estables y de una sola cadena que regulan la expresión a través de silenciamiento génico (Bartel et al., 2004). Esta regulación postranscripcional parece que juega un papel significativo en múltiples patologías del sistema reproductor femenino (Carletti et al., 2009).

Se ha visto la correlación entre alteración en la expresión de microRNAs (incluyendo let7, miR-21, miR-93, miR-106b, and miR-200) y sus genes objetivos en miomas uterinos y en el miometrio adyacente (Chuang et al., 2012; Islam et al., 2013)

Actualmente, se ha propuesto como evento inicial para la formación de novo de miomas uterinos dentro del miometrio, alteraciones genéticas simples resultantes en la formación de complejos de múltiples roturas cromosómicas y reordenamientos aleatorios (Bulun, 2013). No obstante hoy día todavía no se sabe si el mecanismo genético subyacente es hereditario, adquirido o un complejo formativo de alteraciones congénitas junto a mutaciones celulares adquiridas (Karmon et al., 2014).

Hay diferencias en lo que respecta a microRNA en función de características epidemiológicas, por ejemplo, la expresión de microRNA parece estar fuertemente asociado con el tamaño del mioma y la raza; los miomas de mujeres afroamericanas tenían un perfil de expresión de microRNA distinto en comparación con los controles caucásicos (Wang et al., 2007).

Una posible aplicación futura de los microRNAs como biomarcador diagnóstico sería para el diagnóstico diferencial de miomas y leiomiomas, a través de la diferente expresión de microRNAs (Karmon et al., 2014).

Por otro lado, la posible identificación de biomarcadores ayudaría a guiar el desarrollo de tratamientos efectivos y a largo plazo para prevenir la progresión de la enfermedad. Otra posible aplicación podría ser para predecir la respuesta a un determinado tratamiento (Karmon et al., 2014).

Patrones de asociación inversa entre microRNA y la expresión de RNA en los miomas uterinos revelan una implicación en múltiples vías, incluyendo control de proliferación celular, mitogen-activated protein kinase (MAPK), transforming growth facto (TGF)-B, WNT, etc...

#### **1.2.2.2 Aberraciones citogenéticas en los miomas:**

Los genes más consistentemente implicados en la génesis de los miomas son (MED12) y (HMGA2).

##### **Mediator complex subunit (MED12):**

El Mediator Complex Subunit 12 (MED12) es un componente del complejo regulador que tiene un papel regulador en la RNA polimerasa II (Thompson et al., 1993)

Se ha demostrado que el 70% de los miomas contienen una mutación en la subunidad 12 del complejo mediador (MED12), localizado en el cromosoma X (Makinen et al 2011). Hasta en el 70% de los miomas de las mujeres finlandesas y resultados similares en mujeres sudafricanas (Makinen et al., 2011).

Parece ser que las mutaciones en el exón 2 de MED12 podría ser muy tejido específico de los miomas; aunque también se ha encontrado en un 11% de tumores musculares de malignidad incierta y en un 20% de leiomiomas uterinos (Islam et al., 2013; Perot et al., 2012; Commandeur et al., 2015).

MED12 tiene un rol tanto de activación como de represión transcripcional en muchos mecanismos de desarrollo (Islam et al., 2013). La mutación MED12 en los miomas está mayormente asociada con cariotipo normal del tumor. Falta por conocer si esta mutación conduce al desarrollo o crecimiento de miomas, aunque se sabe que está asociado a la presencia de tumores más pequeños, lo que sugiere que la disfunción del MED12 llevaría a un efecto inhibitorio en la expresión génica global (Makinen et al 2011, Graaff et al, 2013). Esto también se comprobó in vitro, donde se vio que las células miomatosas cultivadas con

mutación MED12 tendían a no proliferar después de unos determinados ciclos.

La inactivación de MED12 resulta en una estimulación de TGF- $\beta$ , que se encuentra en cantidades 3 veces superiores al miometrio (Bulun, 2013). TGF- $\beta$  tiene efecto sobre genes de proteínas que forman parte del colágeno y por tanto juega un papel en la formación de matriz extracelular que se encuentra en exceso y disregulada en los miomas (Karmon et al., 2014).

MED12 interactúa directamente con repressor element 1 (RE1)-silencing transcription factor (REST). En mujeres los niveles de RNA mensajero de REST son similares en tejido miometral y miomatoso, pero hay una pérdida significativa de proteínas en los miomas (Commandeur et al., 2015).

Los miomas también expresan niveles elevados de WNT4 mRNA, lo que sugiere que la mutación MED12 podría estar implicada en la activación de la vía Wnt. (Islam et al., 2013)

## **Traslocación t(12;14) (q14-15;q23-24), HMGA2 y RAD51B**

High-Mobility group AT-Hook 2 (HMGA2), implica un reordenamiento de los cromosomas 12;14.

Alrededor del 20% de los miomas con cariotipos anormales presentan la traslocación entre los cromosomas 12 y 14, t(12;14) (q14-15;q23-24) (Schoenmakers et al., 1995). La traslocación t 12;14 se asocia con miomas de mayor tamaño y represión de la involución de miomas en cultivos celulares (Meloni et al., 1992; Peng et al., 2008).

HMGA2 es frecuentemente expresado en miomas uterinos con reordenamientos cromosómicos del 12q15, el cual es uno de los genes objetivo de la familia let-7 de microRNAs y que se suele encontrar suprimido in vitro por el let-7. Recientemente se ha observado la mayor expresión del mRNA de HMGA1 en comparación con tumores citogenéticamente normales con la alteración 6p21 (Islam et al., 2013; Perot et al., 2012; Commandeur et al., 2015).

El high-modality group AT-hool 2 (HMGA2) en el cromosoma 12 ha sido identificado como gen objetivo y el RAD51B es la pareja de traslocación preferente en el cromosoma 14 (Schoenmakers et al 1999, Quade et al 2003; Islam et al., 2013;).

HMG son proteínas que actúan como factores transcripcionales arquitecturales que regulan la transcripción cambiando la conformación del ADN a través de sus uniones a regiones ricas en AT. Normalmente HMGA2 es altamente expresado durante el desarrollo embrionario, aunque también se encuentra en una amplia variedad de tumores benignos y malignos, así como sobreexpresado en miomas que contienen la mutación t(12;14) (q14-15;q23-24) (Hodge et al., 2012), la cual se ha asociado con los miomas de mayor tamaño si se compara con miomas con otras mutaciones o sin mutaciones (Rein et al 1991).

Las proteínas HMG están implicadas en varios procesos celulares importantes como el crecimiento celular, proliferación, diferenciación y muerte celular. La evidencia acumulada indica que la HMGA2 juega un papel esencial en la renovación de las células madre y funciones como proto-oncogenes (Ligon et al 2005; Copley et al 2013).

En los miomas de mayor tamaño (>10cm) se observó sobreexpresión de la proteína de HMGA2 y menor expresión microRNA de let-7 en comparación con miomas de <3cm. En cultivos celulares de miomas de >10cm, y con relativa sobreexpresión de HMGA2, la introducción de let-7 resultaba en una reducción de la expresión de proteína de HMGA2. Es difícil de asumir que in vivo la regulación mediante let-7 de HMGA2 tiene un papel funcional específico de los miomas o que sea el único factor que contribuye la génesis y crecimiento tumoral (Wang et al., 2007; Karmon et al., 2014).

A pesar de los avances no queda claro por qué la traslocación t(12;14)(q14-15;q23-24) es la aberración citogenética más frecuente en los miomas y por qué se asocia a miomas más grandes. Cabría como posible hipótesis que la traslocación t(12;14) (q14-15;q23-24) no es en verdad un efecto secundario y si un factor causal importante en el desarrollo de los miomas, ya que por ejemplo la sobreexpresión de HMGA2 induce la expresión del RNA mensajero de bFGF, un factor con efecto mitógenicos y angiogénicos, que es un componente principal de la matriz en modelos de xenoinjertos (Helmke et al., 2011). Otro estudio más reciente también sugiere que la sobreexpresión de una forma truncada de HMGA2 en células madre miometriales induce un fenotipo de iniciación tumoral en esas células.

La recombinasa RAD51 es esencial para la reparación del ADN de doble cadena y para la recombinación homóloga durante la meiosis. Por ello la alteración de RAD51 es más probable que sea una causa en vez de un efecto de alteraciones cromosómicas. La proteína de fusión resultante de la nombrada traslocación (RAD51-HMGA2) no es el mecanismo fisiopatológico en el desarrollo de los miomas. (Quade et al., 2003).

### **1.2.3 Diferencias étnicas/raciales en la biología de los miomas:**

La etnia también tiene una gran influencia en el desarrollo y la severidad clínica de los miomas.

En múltiples estudios se ha demostrado que las mujeres de raza afroamericana tienen más probabilidades de desarrollar miomas, en edades más tempranas, en mayor número, más grandes, más sintomáticos (más graves) y con más probabilidades de optar a histerectomía como tratamiento en comparación con mujeres blancas (Marshall LM et al., 1997; Baird et al., 2003; Moorman et al., 2013; Baird et al., 2013; Marsh et al., 2013; Mitro et al., 2015).

Parece que la mayor incidencia y severidad de la enfermedad en mujeres negras pueda ser debido a la combinación de factores genéticos específicos y factores ambientales que no son factores de riesgo independientes.

<b>Mujeres de raza afroamericana y miomas</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Más probabilidades de desarrollar miomas,</li><li>• A edades más tempranas,</li><li>• Mayor número,</li><li>• Más grandes,</li><li>• Más sintomáticos (más graves)</li><li>• Más probabilidades de histerectomía</li><li>• Déficit de vitamina D es 10 veces mayor</li></ul>

*Tabla 3: Diferencias étnicas. Mujeres afroamericanas y miomas.*

### **1.2.3.1 Diferencias a nivel genético: expresión de catecol-o-metiltransferasa (COMT)**

Se ha visto mayor actividad aromatasa y un incremento de la expresión genética de cytoplasmatic carbonic anhydrasse (CAIII) en los miomas con crecimiento rápido en mujeres afroamericanas. Por esto se cree que los miomas de estas

mujeres están compuestos por células con capacidad para sobrevivir en un ambiente ácido e hipóxico y son resistentes a vía de apoptosis (Ishikawa et al., 2009; Bulun, 2013; Davis et al., 2013). Además, otros estudios reportaron un papel de los polimorfismos asociados a la etnia en el gen para el receptor de estrógenos alpha (ER  $\alpha$ ) en mujeres afroamericanas. De forma parecida, la actividad aumentada de COMT (genotipo *Val/Val*), se encuentra también más frecuentemente en mujeres afroamericanas, y se asocia con un incremento del riesgo de desarrollar miomas de un 2.5 (Al-Hendy A, Salama, 2006).

La actividad de la enzima COMT (catecol-o-metiltransferasa) es significativamente mayor en el tejido miomatoso en comparación con el tejido miometrial circundante (Reddy et al., 1981). Esta enzima es esencial para el metabolismo estrogénico, lo que supone una posible relación causal en la formación de los miomas. Un alelo del gen COMT (Val58) que produce una proteína altamente activa se encuentra más frecuentemente en mujeres afroamericanas. En un metaanálisis se confirmó la asociación entre polimorfismos específicos en el gen COMT y los miomas uterinos (Feng et al 2013)

### **1.2.3.2 Vitamina D**

La vitamina D podría ser un factor de riesgo no conocido y que contribuya a las diferencias raciales o étnicas en los miomas. La prevalencia de déficit de vitamina D es 10 veces mayor en mujeres afroamericanas que en caucásicas (Nesby-O'Dell et al 2002).

Varios estudios epidemiológicos recientes sugieren una relación inversa entre los niveles séricos de 25(OH)D y la prevalencia de miomas uterinos (tanto para mujeres de raza negra como blanca) (Baird et al., 2013; Paffoni et al 2013; Sabry et al., 2013). También se encuentra esta relación entre las mujeres infértiles con déficit de vitamina D, y entre aquellas que toman algún tratamiento para los miomas sintomáticos (Baird et al., 2013; Paffoni et al., 2013; Sabry et al., 2013).

Se ha visto como el tratamiento con vitamina D inhibe el crecimiento de las células miometriales in vivo y disminuye el tamaño de los miomas en modelo de ratón (the Eker rat model). El efecto antiproliferativo de la vitamina D en los miomas in vivo se debe a la modulación en la expresión y actividad de la

catechol-O-methyltransferase (Blauer et al., 2009; Halder et al., 2012; Sharan et al., 2011; Borahay et al., 2015).

Las mujeres de piel oscura, debido a la mayor concentración de melanina, tienen más probabilidades de tener deficiencia de vitamina D (80% entre las mujeres de raza negro no hispánicas vs 20% de raza blanca) (Zhao et al., 2012). Por tanto, se ha demostrado en diversos estudios que existe una relación inversa significativa entre los niveles séricos de vitamina D y la severidad de los miomas en las mujeres afro-americanas, de forma que a menor nivel de vitamina D, mayor severidad de los miomas (Baird et al., 2013; Paffoni et al., 2013; Brakta et al., 2015).

A nivel celular, el tratamiento in vitro de los miomas con la vitamina D biológicamente activa (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) inhibe su crecimiento celular y las células de los miomas uterinos expresan menores niveles de receptores de vitamina D respecto al miometrio adyacente (en el 60% de los miomas en comparación con el miometrio) (Zadshir et al., 2005., Sharan et al., 2011; Halder et al., 2013; Borahay et al., 2015). Por ello puede ser que debido a la pérdida de función de vitamina D, por su deficiencia y a la menor expresión de receptores de vitamina D, pueda ser

un importante factor de riesgo para los miomas (Brakta et al., 2015).

Por otro lado, se ha postulado que la vitamina D, reduce el riesgo de cáncer a través de la regulación de la proliferación y diferenciación celular, inhibición de la angiogénesis e inducción de la apoptosis. Además, la Vitamina D3 puede reducir el crecimiento celular endotelial y la angiogénesis in vivo (Brakta et al., 2015).

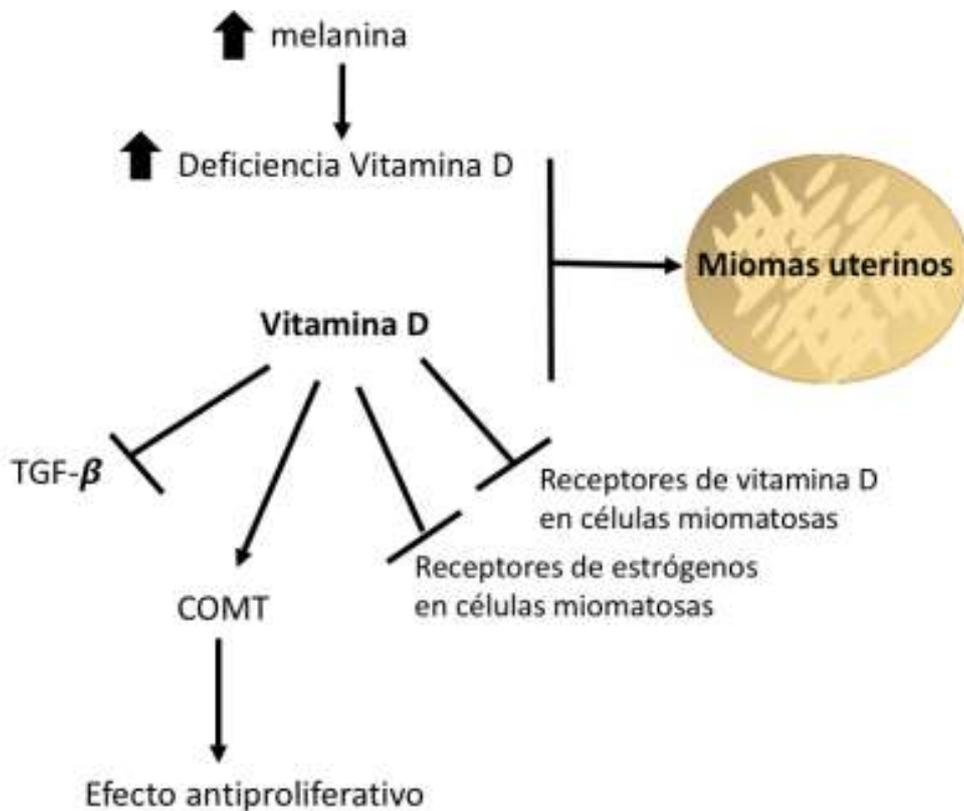
Contrariamente a las ideas previas, en el estudio de Mitro y Zota basado en la población NHANES (National health and nutrition examination survey) no se observó esta relación entre vitamina D y miomas uterinos. Análisis ajustados por población, en mujeres premenopáusicas, y en todas las razas/etnias no se encuentra una asociación consistente entre vitamina D y miomas. La diferencia respecto a los estudios previos es que en ellos se diagnosticaban los miomas solo mediante ecografía, por lo que mujeres asintomáticas serían incluidas y otras no por tener miomas pequeños, además las poblaciones de estudio eran menos variadas, geográficamente similares, y más homogénea en cuanto al acceso a los recursos sanitarios (Mitro and Zota, 2015).

Los miomas se caracterizan por el excesivo depósito de matriz extracelular y el incremento en la proliferación celular. La vitamina D3 inhibe el crecimiento e induce la apoptosis en cultivos de células miomatosas humanas a través de la regulación a la baja de PCNA, CDk1 y BCL-2 y supresión de la expresión y actividad de COMT en células miomatosas humanas (Sharan et al., 2011).

Además, la vitamina D suprime el efecto del TGF-B en el proceso de fibrosis en las células miomatosas humanas (Halder et al., 2013). La matriz extracelular mediante un mecanismo fisiológico produce degradación para reparación y remodelación. La disrupción de este proceso lleva a patología. Las principales encimas relacionadas con este proceso de degradación son las metaloproteinasas (MMPs) que a su vez están reguladas por los inhibidores tisulares de las metaloproteinasas (TIMPs). Más del 60% del tejido miomatoso analizado expresa niveles bajos de receptores de vitamina D en comparación con el tejido miometrial normal adyacente (Halder et al., 2013). Además, in vivo el tratamiento de las células con vitamina D3 induce la expresión de receptores de vitamina D de forma concentración-dependiente. La vitamina D reduce la expresión anormal de fibras musculares lisas en células miomatosas humanas. También reduce la expresión de receptores de esteroides

sexuales de forma concentración dependiente en las células de miomas (Al-Hendy et al., 2015).

Todo lo demostrado en estudios en vivo e in vitro, sugiere que la vitamina D podría ser considerada como una opción terapéutica efectiva, segura, no quirúrgica y a largo plazo para el tratamiento médico de los miomas (Brakta et al., 2015).



*Figura 1: Papel de la vitamina D en la fisiopatología de los miomas*

-→ : estimulante --: inhibidor

### **1.2.4 Factores de crecimiento**

Los factores de crecimiento (Growth factors) son proteínas o péptidos, que se producen localmente por células musculares lisas y fibroblastos, e interactúan en varios eventos celulares como la proliferación, la síntesis de matriz extracelular y la angiogénesis, todos ellos importantes para el crecimiento de los miomas (Islam et al., 2013).

Muchos factores de crecimiento y sus respectivos receptores, han sido implicados en el crecimiento de los miomas (EGF, heparin-binding, PDGF, IGF, TGF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , vascular endothelial growth factor (VEGF), acidic fibroblast growth factor (FGF), basic FGF, (bFGF)) (Sozen et al., 2012).

#### **Epidermal growth factor (EGF) y Factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF):**

EGF incrementa la síntesis de DNA y la poliploidización en las células de los miomas a través de la activación transitoria de la vía EGFR-MAPK (Mitogen activated protein kinase).

El factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) estimula la síntesis de DNA y de proteínas, e incrementa la expresión de colágeno  $\alpha 1$  y modula la proliferación celular en el miometrio y células de miomas, lo que lleva a pensar que contribuye no solo en la proliferación sino que también al excesivo depósito de matriz extracelular (Fayed et al., 1989; Rossi et al., 1992;; Arici et al., 2003; Liang et al., 2006).

### **Transforming growth factor B (TGF-B)**

TGF, Hay evidencia que demuestra el papel de alteraciones en la señalización de TGF-B en el crecimiento y desarrollo de los miomas uterinos (TGF-B se encuentra aumentado 5 veces más que en miometrio) (Borahay et al., 2015). Muestra un efecto bimodal en la proliferación celular e induce la producción de genes relacionados con la matriz extracelular, así como reduce la producción de genes degradantes de la matriz. También activa la vía MAPK, y en cantidades pequeñas la proliferación celular al estimular la secreción autocrina de PDGF (Arici et al., 2003).

Los miomas son refractarios a los efectos antiproliferativos de TGF-B1 y B3 que se observan en el miometrio normal. Un anticuerpo neutralizador de TGF-B disminuye los niveles de

colágeno tipo I y III en los miomas y células miometriales. TGF-B3 induce la secreción de fibronectina por las células miomatosas, y estimula la proliferación celular tanto en células miometriales como miomatosas. Los miomas tienen vía de señalización de TGF alteradas y son resistentes a los efectos antiproliferativos de TGF (Arici et al., 2000; Lee et al., 2001).

Fármacos como los agonistas de la GnRH y el asoprisnil interactúan con estos factores de crecimiento. Por ejemplo, el asoprisnil inhibe la proliferación e induce la apoptosis de células de miomas, y disminuye la expresión de EGF, IGF-1, TGF-B mRNA y proteínas en los miomas pero no en el miometrio. Por tanto, se cree que el efecto terapéutico de este fármaco es mediado a través de la downregulation de la expresión de estos factores de crecimiento en los miomas (Di Lieto *et al.*, 2003; Ohara *et al.*, 2007)).

### **Insuline-like growth factor I (IGF-I)**

Mientras que la proteína IGF-2 y los niveles de mRNA transcrito están incrementados los de proteína IGF-1 también lo están, pero sin aumentar los de sus niveles de mRNA transcrito. Los niveles de IGF-1 se correlaciona con la activación de AKT.

Además, la sobreexpresión de IGF-1 y p-AKT se correlaciona con el tamaño del mioma. La señalización de IGF-1 parece que este regulada por los estrógenos (Burroughs et al., 2002; Peng et al., 2009; Borahay et al., 2015)

IGF es mitogénico e incrementa la proliferación de células de miomas a través de la activación de la vía MAPK. Juega un papel crucial a través de la estimulación de expresión de proteínas de Bcl-2 en las células miomatosas.

### **Vascular endotelial growth factor (VEGF)**

Se ha demostrado que VEGF-A esta sobreexpresado significativamente en el tejido miomatoso en comparación con el miometrial adyacente. Se demostró que el VEGF es necesario para el crecimiento de los miomas en xenografs in vivo. Puede ser una diana terapéutica y disminuye con el tratamiento con moduladores selectivos de los receptores de progesterona (Gentry et al., 2001; Xu et al., 2006; Hassan et al., 2008).

### 1.2.5 Citoquinas

Las citoquinas son proteínas de bajo peso molecular producidas por células del sistema inmune, y actúan como señales al unirse a receptores específicos (Dinarello et al., 2007; Islam et al., 2013).

Las de mayor interés en relación con la patogénesis de los miomas son la Interleucina 11 y 13, porque la sobreexpresión de éstas sirve como regulador clave en la fibrosis subepitelial, particularmente a través de la interacción con TGF- $\beta$ . Ambas citoquinas están sobreexpresadas en los miomas en comparación con el miometrio (Fichtner-Feigl et al., 2005; Chen et al., 2005).

Hay diferencias significativas en los polimorfismos de la interleucina IL-1 $\beta$  entre mujeres con diagnóstico anatomopatológico de miomas y los controles (pietrowski et al 2009) y también diferencias en la distribución de polimorfismos en el receptor  $\beta$  de la IL-12. (Pietrowski D et al., 2009; Hsieh et al., 2007)

### **1.2.6 Componentes de la matriz extracelular (ECM)**

Los miomas uterinos se caracterizan por anomalías cualitativas y cuantitativas en los componentes de la matriz extracelular, como colágeno, fibronectina y proteoglicanos (Islam et al., 2013).

Los miomas contienen un 50% más de matriz extracelular que el miometrio y puede servir como reservorio para factores de crecimiento, citoquinas, mediadores inflamatorios y angiogénicos, y proteasas producidos por las células tumorales (Fujita et al., 1985).

Los colágenos son el mayor componente de la matriz extracelular que contribuye a la estabilidad y mantenimiento de la integridad estructural de los tejidos (Gelse et al., 2003). Aunque una anormal estructura y orientación fibrilar se ha visto en los miomas, además de una relativa sobreexpresión de mRNA de colágeno tipo I y III e incremento de los niveles de proteínas de colágeno tipo I y V en comparación con el miometrio adyacente (Wang et al., 2003).

El crecimiento de los miomas puede ser mediado en parte a través de mecanismos autocrinos y paracrinos. Fibroblastos derivados del tumor y las células de los miomas promueven la síntesis de factores de crecimiento y activan sus vías de señalización que son importantes en la proliferación celular y en la producción de los componentes de la matriz extracelular.

Estudios recientes afirman que alteraciones en la matriz extracelular puede provocar estrés mecánico en las células que conlleva a la activación de señales internas y que puede contribuir al crecimiento celular.

La matriz extracelular en los miomas no solo es excesiva, sino que también desordenada y con alteraciones en su composición. Esta matriz desordenada representa la mayor parte del tumor y es responsable de la mayoría de los síntomas. Además, la ECM estimula directamente la señalización intercelular. Debido a esta anormal composición, estructura, contenido fluido y rigidez del tumor, hay un incremento en la tensión del tejido. Este incremento de tensión y choque induce señales mecánicas que se transmiten desde el colágeno y otras fibras de la ECM a los componentes intracelulares a través de receptores transmembrana. Esta compleja vía de señalización conlleva

alteraciones en la forma de la célula y citoesqueleto así como cambios en la rigidez y ECM (Wang et al., 2009; Malik et al., 2010; Borahay et al., 2015).

### **1.2.7 Otras vías de señalización:**

Se han demostrado otras vías de señalización implicadas en la patogénesis de los miomas como:

**Wnt/B-Catenin:** Los miomas con mutaciones MED12 sobreexpresan proteínas de la familia Wnt (wingless-type) (Wnt 14). La señalización de Wnt/B-Catenin media una interacción entre las células madre miomatosas (el 1% de las células tumorales) y las células miomatosas maduras que promueve el crecimiento tumoral. Por otro lado, los estrógenos y la progesterona inducen la expresión de Wnt 11 y 16 en las células miomatosas maduras que a través de efectos paracrinos, llevan a la traslocación nuclear de B-catenina en las células madre con la subsiguiente transcripción de sus genes objetivo. Por tanto, los E y la P inducen proliferación en los miomas modulada en parte a través de la expresión de Wnt en las células maduras y su efecto paracrino en la respuesta on B-catenin signaling in

stem cells (Tanwar et al., 2009; Markowski *et al.*, 2012; Ono *et al.*, 2013).

**Ácido retinoico:** el metabolito activo de la vitamina A (retinol), está implicado en diversas funciones, especialmente en aquellas relacionadas con crecimiento y desarrollo. Se demostró que las células de los miomas desarrollan receptores implicados en la señalización de ácido retinoico y que los ácidos transretinoicos inhiben la proliferación de las células miomatosas, por lo que se concluye que son respondedoras a retinoide. El tratamiento con retinoid X receptor ligand LGD1069 reduce el tamaño de los miomas en the Eker rat animal model (Niederreither et al., 2008).

**Peroxisome Proliferator-Activated Receptor (PPARs):** Se ha demostrado que la señalización PPAR  $\gamma$  permite la inhibición del crecimiento del mioma a través de la modulación de la señalización de estrógenos. La señalización de PPAR puede modular el crecimiento del mioma y podría ser una potencial diana terapéutica (Nam *et al.*, 2007).

## **1.2.8 Señalización de esteroides. Hormonas: progesterona y estrógeno**

A día de hoy, no es completamente conocido el verdadero rol funcional que los estrógenos y progesterona puedan tener en la biología de los miomas.

### **1.2.8.1 Estrógenos**

Desde hace años se han implicado los estrógenos en la fisiopatología de los miomas debido a que aparecen en la etapa reproductiva de la mujer, no crecen previamente a la pubertad y disminuyen de tamaño tras la menopausia. Además, se ha visto como disminuyen de tamaño tras el tratamiento con agonistas de la GnRH (Lethaby et al., 2001; Maruo et al., 2004; Kim et al., 2013; Borahay et al., 2015).

Muchos grupos de trabajo encontraron que los niveles de expresión de mRNA y proteínas de los receptores de estrógenos ER-a (mayor nivel) y ER-b eran mayores en los miomas en comparación con el miometrio normal (Sadan et al., 1987; Otsuka et al., 1989; Ishikawa et al., 2009), si bien estudios

recientes afirman que las proteínas de expresión de ER-a y ER-b en los miomas son similares a los del miometrio normal (Olmos Grings et al., 2012; Islam et al., 2013).

Los efectos celulares de los estrógenos son mediados a través de dos vías: modulación de actividades transcripcionales y señales rápidas de traducción. Mientras que los receptores nucleares están más implicados en la actividad transcripcional, los de membranas se encargan más de señalización rápida, aunque ambos pueden actuar en ambas vías (Prossnitz et al., 2008).

Un trabajo sugiere que los estrógenos pueden mantener los niveles del receptor de progesterona y por lo tanto, la progesterona a través de su receptor promover el crecimiento de los miomas (Ishikawa et al., 2010).

Los estrógenos pueden alterar la expresión de un gran número de genes (c-fos, c-jun, IGF-I...) y por ejemplo también disminuye la expresión de la p53 (proteína supresora de tumores) en cultivos de células miomatosas, lo que sugiere que los estrógenos pueden estimular el crecimiento de los miomas parcialmente a través de la supresión de las funciones normales de la p53 (Gao et al., 2002).

También pueden estimular la proliferación de las células miomatosas regulando la expresión de factores de crecimiento y/o activando vía de señalización. Por ejemplo, estimula la expresión de factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) e inhibe la expresión de activina y miostatina (Barbarisi et al., 2001; Ciarmela et al., 2011; Islam et al., 2013)

Los miomas expresan más receptores de estrógenos que el miometrio circundante, y además sobreexpresan GPR30 (Benassayag C et al., 1999; Tian et al.,). Estos receptores están más frecuentemente fosforilados en los miomas que en el miometrio, junto con la presencia de phospho-p44/42 MAPK. Por ello se cree que el receptor fosforilado, posiblemente regulado a través de p44/42 MAPK (a través de señales rápidas y aberrantes), juegue un papel importante en el desarrollo del mioma (Hermon *et al.*, 2008).

La proliferación de células humanas derivadas de células musculares lisas y células derivadas de miomas uterinos es estimulada de forma dosis dependiente por  $17\beta$ -estradiol, lo cual puede ser inhibido por LY294002, un inhibidor de la fosfatidilinositol-3 kinasa (PI3K) o rapamycin; esto significa que los estrógenos ejercen su efecto promitótico a través de

mecanismos transcripcionales (Andersen et al., 1995; Pedeutour F, 1998). A pesar de todo, un reciente metaanálisis concluye que actualmente no hay suficiente evidencia que los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos reduzcan el tamaño tumoral o que tengan beneficios clínicos (Deng et al., 2012; Commandeur et al., 2015)

Varias opciones terapéuticas (aGnRh, inhibidores de la aromatasa y moduladores selectivos de los receptores de estrógeno) tratan de disminuir los niveles de estrógenos y con ello provocar una disminución del tamaño de los miomas. Otra opción en investigación es mediante modulación génica de los receptores de estrógenos a través de un adenovirus que confiere un estado predominantemente negativo en el receptor lo que lleva a una inhibición del crecimiento del mioma (Borahay et al., 2015).

### **Aromatasa, estrógenos y receptores de estrógeno:**

Se demostró que en cultivos de células miomatosas, la adición de androstendiona permite la producción de estrona que luego se convierte a estradiol a través de la 17B-hydroxysteroid dehydrogenasa (17B-HSD). Además, la adición de

androstendiona conduce a niveles de proliferación celular similares a la adición de estradiol, lo cual permite concluir que los miomas son capaces de producir suficiente cantidad de estrógenos para mantener su propio crecimiento (Sumitani et al., 2010).

Si se añadía inhibidores de la aromatasa en los cultivos, disminuía la proliferación, lo que refuerza la idea de que la aromatasa es la enzima clave para la producción de estrógenos in situ (Sumitani et al., 2010). Los miomas tienen niveles de 17 $\beta$ -HSD tipo I y aromatasa significativamente más elevados que el miometrio adyacente, lo que presuntamente lleva a presentar niveles más altos de estrógenos en los miomas que en el tejido miometrial de alrededor (Sumitani et al., 2010).

El producto de la aromatasa, los estrógenos, estimulan la expresión de varios genes que juegan un papel en la patogénesis de los miomas, incluyendo múltiples factores de crecimiento, colágenos, y receptores de estrógeno y progesterona (Maruo et al., 2004). Los estrógenos actúan vía dos receptores nucleares que únicamente coordinan la transcripción génica, y se expresan tanto en el miometrio como en los miomas (Benassayag et al., 1999).

Los fármacos inhibidores de la enzima aromatasa al disminuir la cantidad de estrógenos disponible en los miomas y con ello disminuir su crecimiento pueden ser otra posible opción terapéutica (Shozu et al., 2004).

Aunque los estrógenos fueron tradicionalmente implicados como el estímulo primario en el crecimiento de los miomas, estudios clínicos y en modelos de ratones han demostrado que la progesterona es necesaria para el crecimiento de los miomas relacionado con los estrógenos, sugiriendo que los estrógenos son necesarios, pero no suficientes para la proliferación (Lamminen et al., 1992; Ishikawa et al., 2010; Moravek et al., 2013).

#### **1.2.8.2 Progesterona**

Las últimas evidencias refuerzan cada vez más la importancia de la progesterona en el desarrollo de los miomas (Borahay et al., 2015).

Además de los cambios propios que inducen ambos esteroides, se ha demostrado la interacción entre ellos. El estradiol induce

la expresión de receptores de progesterona en las células miomatosas (Ishikawa *et al.*, 2010; Borahay *et al.*, 2015)

Hay evidencia a favor de la interacción de la progesterona con factores de crecimiento, que puede influenciar el crecimiento de los miomas. Por ejemplo, la progesterona sorprendentemente inhibe la expresión de IGF-I (Arici *et al.*, 2000; Maruo *et al.*, 2003; Yamada *et al.*, 2004) en las células miomatosas, y aumenta la del antígeno nuclear de proliferación celular (proliferating cell nuclear antigen (PCNA), factor de crecimiento epidérmico (epidermal growth factor (EGF), y factor de crecimiento transformador B3 (Transforming growth factor B3 (TGF-B3), los cuales son reguladores de la proliferación celular.

También influye en la proliferación de los miomas a través de la estimulación de la expresión de la B-cell lymphoma (Bcl-2) protein y disminuyendo la expresión del factor de necrosis tumoral (TNF-a). Además, puede activar rápidamente la vía del oncogen AKT en las células de los miomas e induce la proliferación celular (Matsuo *et al.*, 1997; Shimomura *et al.*, 1998; Maruo *et al.*, 2000; Yamada *et al.*, 2004; Islam *et al.*, 2013).

Marcadores de proliferación como Ki67 y proliferating cell nuclear antigen (PCNA) están incrementados en los miomas en

la fase lútea o secretora (Tiltman et al., 1985; Kawaguchi et al., 1989; Lamminen et al., 1992). Además, estudios clínicos han demostrado que la actividad proliferativa de los miomas en mujeres postmenopáusicas, valorado por índices de proliferación cuantitativos, se incrementa significativamente con el tratamiento hormonal sustitutivo combinado de estrógenos y progesterona, pero solo con estrógenos no (Lamminen et al., 1992; Ishikawa et al., 2010).

Durante el embarazo se ha observado que el tamaño de los miomas incrementa durante las primeras 10 semanas de gestación (Rosati et al., 1992; Neiger et al., 2006). Al seguir el tamaño tumoral a lo largo de la gestación no se observaron diferencias en el tamaño entre segundo y tercer trimestre (Kim and Sefton 2013).

Por tanto, hay diversos estudios con resultados contradictorios acerca del papel de la progesterona en la biología de los miomas, si es facilitadora, estimuladora o inhibidora del desarrollo de los miomas. La progesterona parece ser esencial en el crecimiento de los xenoinjertos de miomas humanos, lo que es contradictorio a la idea de que los miomas disminuyen de tamaño durante el embarazo y a favor de la idea de que los

fármacos antiprogestágenos disminuyen el tamaño de los miomas. (Ishikama et al, 2010).

Todos estos datos contradictorios, unido al hecho que muchos miomas son clones y pueden tener diferentes patrones de crecimiento en un mismo útero, sugiere que mecanismos locales y celulares jueguen papeles claves en el desarrollo y crecimiento de los miomas (Peddada et al., 2008; Hanahan D, et al., 2012)

### **Receptores de progesterona**

Al igual que con los estrógenos, la progesterona tiene dos tipos de receptores y dos vías predominantes de actuación. Por un lado, la modulación de la transcripción nuclear y por otro la activación de rápidas señalizaciones.

Se ha demostrado que los niveles de mRNA y cantidad de receptores de progesterona son mayores en los miomas en comparación con el miometrio normal (Marelli et al., 1989; Brandon et al., 1993; Viville et al., 1997; Ying et al., 2009).

Hay identificados dos tipos de receptores de progesterona, PR-A y PR-B que pertenecen a la familia de los factores de

transcripción activados por ligando (ligand-activated transcription factors) y comparten elementos estructurales y funcionales con otros receptores de hormonas esteroides (Evans 1988).

Se ha visto relativa sobreexpresión de mRNA de receptores de progesterona tipo B en la superficie de los miomas, sugiriendo que la predominante expresión de estos receptores en esta zona de los miomas revela un fenotipo activado para la proliferación progestacional relacionada con el crecimiento de los miomas (Fujimoto et al., 1998).

Los efectos de la progesterona son generalmente considerados como la combinación de la actividad de PR-A y PR-B. Afectan a la función celular a través de alterar la expresión génica a través de dos vías de acción. El modo genómico directo, donde los PR actúan como factores de transcripción activados por ligando que directamente interactúan con el promotor de DNA específico y reguladores de la transcripción para modular la expresión de los genes, o bien como modo extranuclear indirecto, donde PR interactúa con tirosin kinasas en el citoplasma para activar mitogen-activated protein kinases (MAPKs), que luego

intervendrán en la expresión génica (Boonyaratanakornkit and Edwards 2007).

PR-A y PR-B son coexpresados en cantidades variables dependiendo del tipo de célula y de la condición fisiopatológica. PR-B es un fuerte transactivador en respuesta a la progesterona, mientras que PR-A es menos activa y en muchos casos inhibe a PR-B, especialmente cuando sus niveles exceden los de PR-B (PR-A:PR-B ratio > 1) (Condon et al., 2006; Merlino et al., 2007). PR-A y PR-B tienen actividades transcripcionales opuestas y que, como tal, la capacidad de respuesta neta a progesterona es inversamente relacionada con PR-A:PR-B ratio. Este mecanismo permite el control de la respuesta a P a través de target cell via modulation of isoform levels (Patel et al., 2014).

Ahora es generalmente aceptado que la respuesta a la P está determinada por las acciones combinadas de PR-A y PR-B (Patel et al., 2014). La expresión del gen que codifica para PR-A y PR-B, PGR, en las células uterinas es estimulado por los estrógenos a través de la vía ER- $\alpha$  (receptor de E, ER  $\alpha$ ) y en consecuencia la respuesta a la progesterona es dependiente de la presencia de los estrógenos. Y a la inversa, la expresión de ER en las células uterinas es inhibida por la vía de PR. Este feedback funcional

entre los sistemas hormonales de estrógenos y progesterona es crucial para la función uterina normal y para compensar el efecto opuesto de los sistemas P/PR y E/ER (Patel et al., 2014).

**Papel de la progesterona en el crecimiento y mantenimiento de los miomas uterinos, estudios in vitro.**

En estudios con xenografts, como el de Ishikawa, publicado en 2010, el volumen de los miomas era significativamente mayor en el grupo tratado con estrógenos junto con progesterona (E2+P4). El efecto estimulador del crecimiento del tratamiento con E2+P4, era completamente bloqueado al coadministrar RU486 (PR antagonista). Por lo tanto, la P4 induce el crecimiento de los miomas a través de la vía de los Receptores de Progesterona (PR) (Ishikawa et al., 2010). Además, se demostró que no había diferencias significativas en el tamaño del tumor cuando se trataba con E2+P4 junto RU486, o sólo con E2, o solo con P4, o en el grupo sin tratamiento, lo cual confirma la necesidad de tratar con E2+P4 conjuntamente para estimular el crecimiento miomatoso. De hecho, dar E2 solo falló en incrementar el tamaño de los miomas incluso al dar dosis suprafisiológicas (Ishikawa et al., 2010).

El Ki67 index fue significativamente más elevado en el grupo con E2+P4 que en el resto de grupos, lo cual indica que E2+P4 estimulan el crecimiento del tumor vía proliferación de las células de los miomas. Pero al mismo tiempo también se vió que la densidad celular era significativamente menor en el grupo tratado con E2+P4, lo que sugiere que un incremento en el volumen de la matriz extracelular o en el tamaño de las células también contribuye al alargamiento del tumor (Ishikawa et al., 2010). Se confirmó la expresión de los receptores de E2 en todos los grupos de tratamiento, mientras que solo se encontró la expresión de receptores de progesterona en xenografts totalmente dependientes de E2. La expresión de los PR era mayor en los grupos tratados con E2+P4 y E2+P4+RU486, lo que indica que los E2 son esenciales para la actuación de la P4 en los miomas in vivo (Ishikawa et al., 2010).

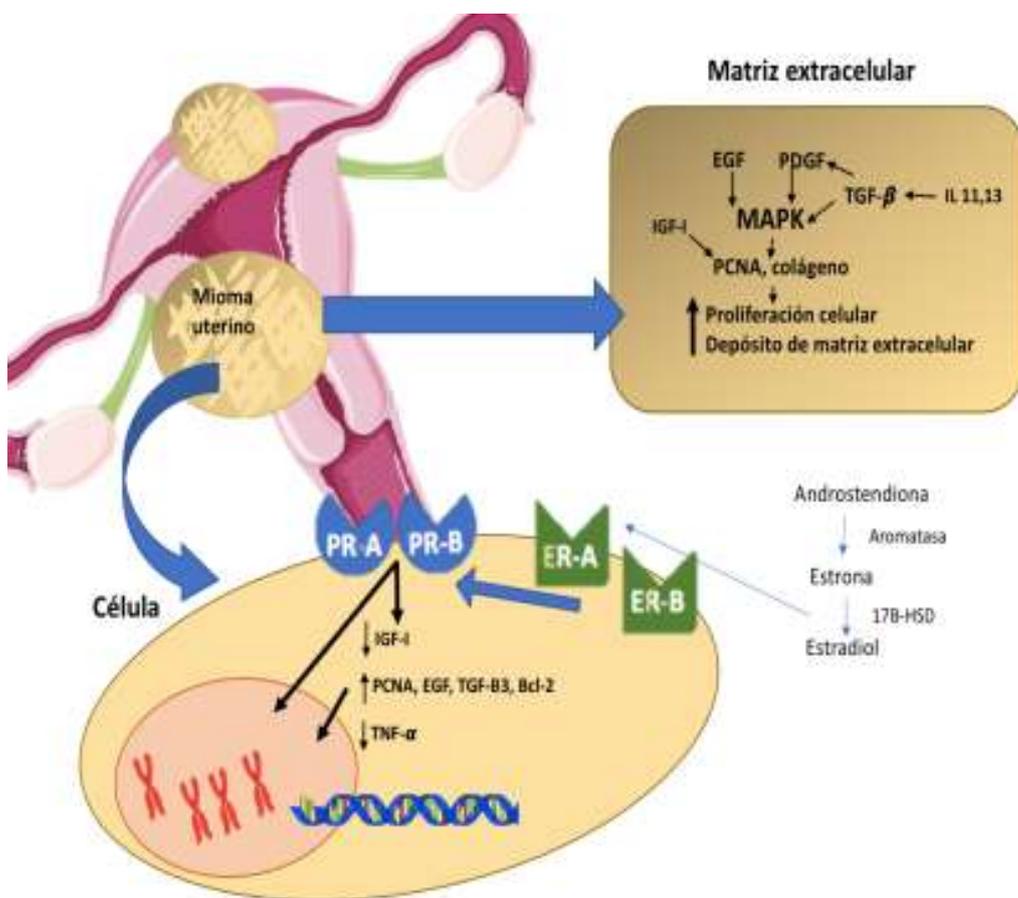
También se observó que los xenografts de los grupos en los que el E2 y o la P4 era retirada sufrían una significativa reducción de volumen y los marcadores del índice Ki67. Esto demuestra el papel esencial de E2 y P4 en el crecimiento y mantenimiento de los miomas uterinos. Todos los xenografts no presentaron células apoptóticas (valorado a través de active caspase-3 IHC and TUNEL assay). La ausencia de células apoptóticas a las 8 semanas de haber retirado el tratamiento hormonal, no

necesariamente significa que las células de los miomas no mueren vía apoptosis durante la regresión del tumor (Ishikawa et al., 2010). No obstante, parece que la pérdida de células vía apoptosis no parece tener un papel fundamental en la regresión del tamaño tumoral. Las células si que redujeron su tamaño significativamente tras la suspensión de E2 y/o P4., y con ello aumentó la densidad celular. Estos resultados indican que la reducción del tamaño celular es uno de los mecanismos por los que los miomas reducen su tamaño (Ishikawa et al., 2010).

Los xenografts con E2+P4, el tamaño celular permaneció estable durante el tratamiento, pero la densidad celular disminuyó con el tratamiento, lo que sugiere un incremento de la ECM como causa para el aumento tumoral.

Por lo tanto, los E y la P incrementan el crecimiento de los miomas a través del aumento del número de células y del volumen de la ECM. Parece ser que el pico de incremento en la proliferación celular se produce al principio del crecimiento de los miomas, mientras que el incremento de la ECM aparece constante (Ishikawa et al., 2010).

Se vio que la progesterona y su receptor directamente estimula el crecimiento del tumor, mientras que la acción clave de los estrógenos y su receptor era mantener el receptor de progesterona en los miomas. Estos datos sugieren que la progesterona podría ser la hormona primaria en el crecimiento de los miomas (Ishikawa et al., 2010). En este modelo, los estrógenos y la progesterona además del crecimiento de las células de los miomas también estimulan la formación de matriz extracelular.



*Figura 2.. Esquema interacciones fisiopatológicas. Papel de los estrógenos y progesterona. PR: receptores de progesterona, tipo A y tipo B; ER: receptores de estrógenos, tipo A y tipo B.*

### **1.3 Manifestaciones clínicas**

Los miomas uterinos son clínicamente aparentes en el 25% de las mujeres. Son asintomáticos en aproximadamente un 50% de las mujeres afectadas; La incidencia y severidad de la sintomatología depende del tamaño, número y localización del mioma.

Cuando son sintomáticos pueden causar una significativa morbilidad y afectar de forma dramática a su calidad de vida.

Los síntomas atribuibles a los miomas pueden ser clasificados en 3 categorías distintas: sangrado uterino anómalo, dolor o presión pélvica y alteraciones en la fertilidad.

El patrón de sangrado más característico de los miomas es el sangrado uterino anómalo, que anteriormente se nombraba

como menorragia o hipermenorrea, es decir, un sangrado menstrual abundante y prolongado, siendo ésta la manifestación clínica más frecuente. El sangrado fuera de la menstruación no es típico de los miomas. Este sangrado puede provocar anemia ferropénica, además provoca problemas sociales para la mujer así como pérdida de productividad laboral. La localización de los miomas en el útero parece ser más importante que el tamaño para determinar el sangrado, así los miomas submucosos, sobretodo aquellos que deforman cavidad endometrial, es más probable que causen sangrado abundante.

Los miomas son habitualmente indoloros, pero pueden provocar dolores o molestias localizadas en hipogastrio. La presión pélvica puede aparecer cuando el tamaño uterino está muy aumentado.

Pueden aparecer síntomas urinarios derivados de la compresión por miomas en cara anterior, o estreñimiento por culpa de miomas en cara posterior. Raramente aparece un dolor agudo, debido a la degeneración miomatosa, al parto de un miomas o a la torsión de uno pediculado.

La relación entre los miomas y la fertilidad es controvertida, y en principio no se cree que los miomas sean causa de esterilidad, a

no ser que ocupen o deformen mucho la cavidad endometrial, o que debido a su número distorsionen el útero.

Pueden aparecer complicaciones obstétricas derivadas de la presencia de miomas durante el embarazo como mayor riesgo de cesárea, aborto y parto pretérmino.



*Figura 3: Esquema manifestaciones clínicas de los miomas*

## **1.4 Diagnóstico**

El diagnóstico de sospecha puede hacerse a través de la palpación en el tacto bimanual de un útero aumentado de tamaño y de contorno irregular. La ecografía es la técnica de imagen de elección para confirmar el diagnóstico. La resonancia magnética ofrece una mejor visualización de cada mioma individualmente pero el coste que supone y la difícil accesibilidad no justifica su empleo en la mayoría de los casos.

### **1.4.1 Ecografía ginecológica**

En ginecología la ecografía es la principal herramienta de la que disponemos para estudiar el útero y su patología. Es una técnica segura, barata, efectiva y que ya forma parte de cualquier exploración ginecológica. Los miomas uterinos siguen siendo la principal patología de los órganos genitales femeninos y el tumor benigno más frecuente, por lo que su identificación y la descripción de sus características ecográficas es de gran importancia.

En 2015 se publicó en *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* la declaración MUSA (Morphological Uterus Sonographic Assessment), que es un consenso sobre los términos, definiciones y medidas que deben ser utilizados para describir y reportar las características ecográficas del miometrio utilizando la ecografía en escala de grises, el Color/Power Doppler y ecografía 3D. Debe ser la terminología a emplear en la práctica clínica y en los estudios de investigación (Van den Bosch et al., 2015).

Tanto en la práctica clínica como en investigación, la recogida de datos de forma estandarizada es esencial para disminuir la variabilidad intra e interobservador, para poder asesorar correctamente sobre el efecto de determinados tratamientos y para poder comparar pruebas de imagen entre sí. Además, el uso de nomenclatura común es necesario para poder comparar estudios y realizar metaanálisis.

Característica	Descripción	Medida
Cuerpo uterino* <sup>^</sup>	Diámetro longitudinal (L), anteroposterior (AP) y transverso (T), volumen*	L (d1)= [fundus]+[cavidad] ;AP (d2); T (d3); Volumen (cm <sup>3</sup> )=d1 (cm) x d2 (cm) x d3 (cm) x 0.523 <sup>^</sup>

<ul style="list-style-type: none"> <li>Cuerpo uterino y cérvix<sup>^</sup></li> </ul>		Longitud total= [fundus] + [cavidad] + [cérvix] <sup>^</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Contorno serosa<sup>^</sup></li> </ul>	Regular/lobulada <sup>^</sup>	
<b>Miometrio</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Paredes miometrial es*</li> </ul>	Simétricas/Asimétricas *	Ratio o impresión subjetiva de asimetría*
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ecogenicidad general*</li> </ul>	Homogénea/Heterogénea*	
<b>Lesiones miometriales*</b>	Bien/mal definidas*	
Número*		Nº exacto de lesiones*
Ubicación <sup>^^</sup>	Anterior, posterior, fúndico, lateral derecha, lateral izquierdo, global*	
Sitio <sup>^^</sup>	Clasificación de la FIGO*	
Tamaño <sup>^^</sup>		3 diámetros perpendiculares (a1, a2, a3) y/o volumen (cm <sup>3</sup> ) = a1 (cm) x a2 (cm) x a3 (cm) x 0.523 <sup>^</sup>
Límite externo de la lesión-margen libre <sup>^^</sup>		mínima distancia entre el borde de la lesión y la serosa
límite interno de la lesión-margen libre <sup>^^</sup>		mínima distancia entre el borde de la lesión y el endometrio

Penetración (lesiones mal definidas) <sup>^^</sup>	Ratio entre grosor de la lesión y la amplitud total de la pared uterina, medidos en la misma imagen	Penetración= máximo diámetro de la lesión perpendicular al endometrio/máximo grosor de la pared perpendicular al endometrio.
Extensión de lesiones mal definidas <sup>^</sup>	Localizadas (<50% de todo el volumen uterino implicado) o difusas (>50% de todo el volumen uterino implicado)	Proporción (%) del volumen miometrial implicado (%)
Ecogenicidad <sup>^</sup>	<b>Uniforme:</b> hipo/iso/hiperecogénica <b>No uniforme:</b> ecogenicidad mixta, áreas quísticas (regular/irregular); anecogénica, baja, vidrio esmerilado, ecogenicidad mixta de quiste líquido	Muy hipoecogénico (--), hipoecogénico (-), isoecogénico, hiperecogénico (+), muy hiperecogénico (++)
Borde/rim (contorno) <sup>^</sup>	hipo/hiperecogénico o mal definido	
Forma <sup>^</sup>	Redondeada/no redondeada: ovalado, lobulado, irregular	
Sombra acústica		
• Borde* <sup>^</sup>	Presente/Ausente	Grado de sombreado: leve, moderado, fuerte
• Interna* <sup>^</sup>	Presente/Ausente	Grado de sombreado: leve, moderado, fuerte

<ul style="list-style-type: none"> <li>• En forma de abanico*^</li> </ul>	Presente/Ausente	Grado de sombreado: leve, moderado, fuerte
---	------------------	--

### Informe de vascularización

<b>Cantidad de color (en la lesión)*</b>	Puntuación (Color score): se valora tanto el porcentaje de lesión vascularizado como el tono de color*	(1): No color (2): Mínimo (3): Moderado (4): Abundante*
<b>En caso de propagación desigual de la vascularización ^</b>	Color score en la zona más vascularizada^  Porcentaje de tejido sólido con señal de color^  Comparado con el miometrio adyacente^	(1): No color (2): Mínimo (3): Moderado (4): Abundante^  0-100%^  Iso/hipo/hipervascularización^
<b>Localización de los vasos^</b>	Circunferencial, intralesional; Uniforme, no uniforme (áreas con aumento/disminución de vascularización)^	
<b>Morfología de los vasos^</b>	Número: único, múltiples; Tamaño: grandes e iguales, pequeños e iguales, desiguales; Ramificación: regular, irregular, no ramificación	

	Dirección: perpendicular, no perpendicular^	
--	---	--

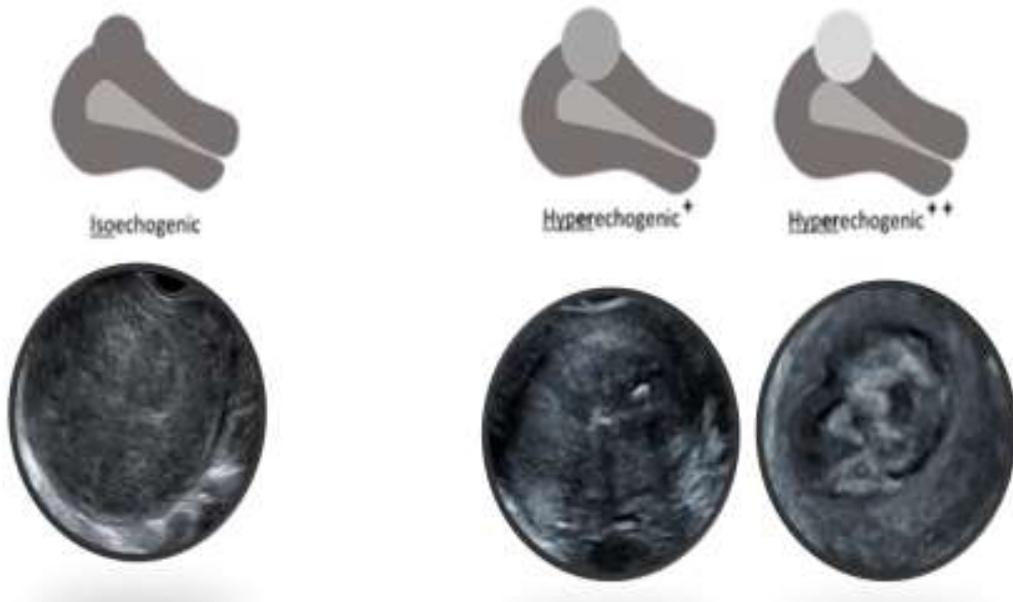
*Tabla 4. resumen de declaración MUSA (Morphological Uterus Sonographic Assessment, Ultrasound in Obstetrics and Gynecology 2015) (Van den Bosch et al., 2015).*

*\*Items de importancia en la práctica clínica diaria*

*^ Items de interés para investigación*

**ECOGENICIDAD DE MIOMAS UNIFORMES  
(COMPARADAS CON EL MIOMETRIO ADYACENTE)**

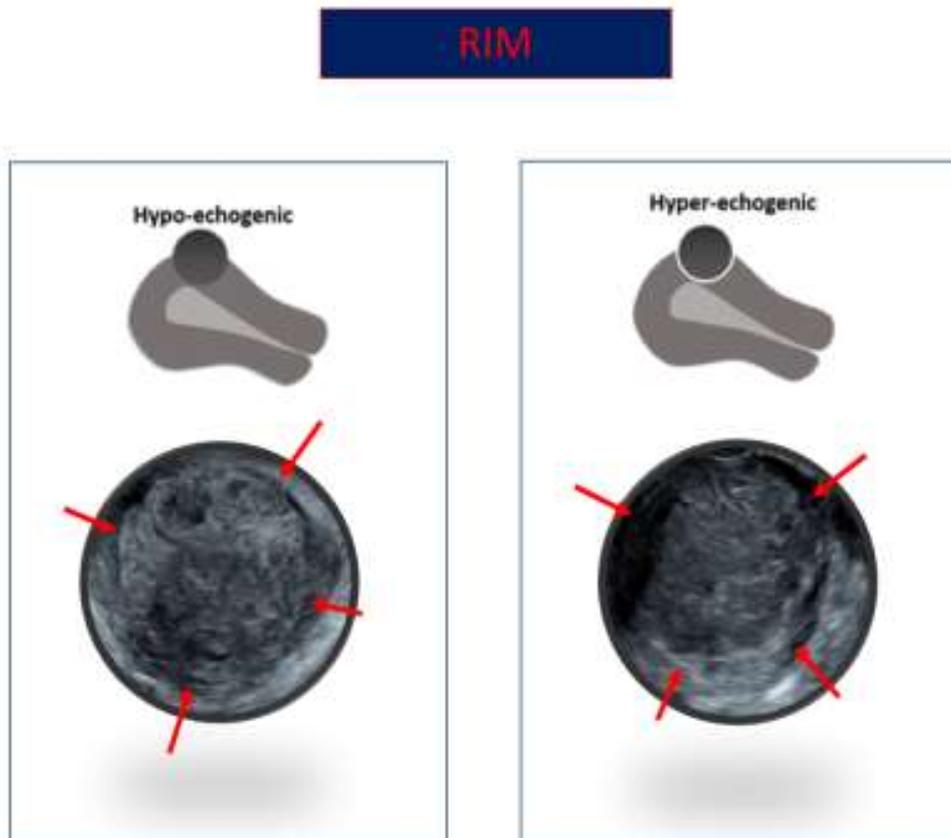




*Figura 4: Imágenes ilustrativas de la ecogenidad de los miomas uniformes: la ecogenidad en los miomas puede ser: Muy hipoeecogénico (--), hipoeecogénico (-), isoecogénico, hipereecogénico (+), muy hipereecogénico (++)*



*Figura 5: Ejemplos de miomas con ecogenidad no uniforme. Cuando no son uniformes pueden tener ecogenidad mixta, áreas quísticas (regular/irregular); anecogénica, baja, vidrio esmerilado, ecogenidad mixta de quiste líquido...*

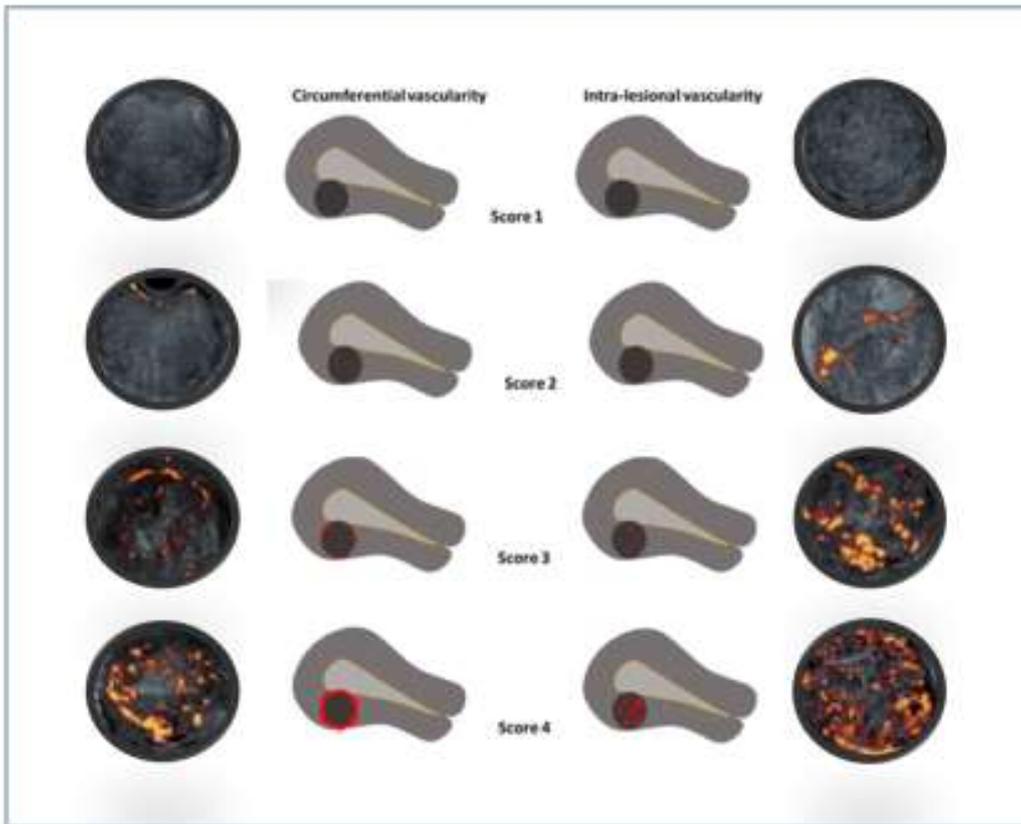


*Figura 6: El borde de los miomas o rim, en inglés, puede ser hipoecogénico o hiperecogénico, o mal definido*



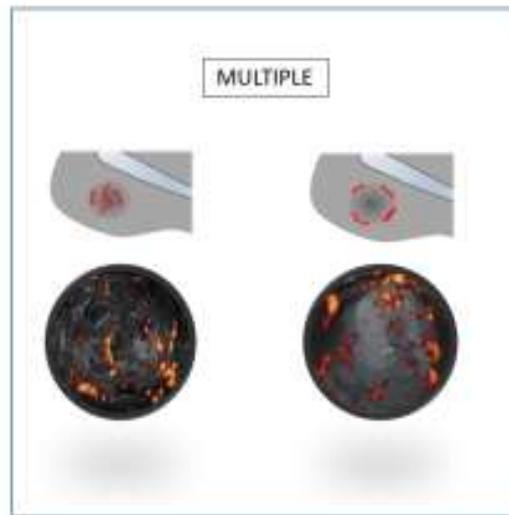
*Figura 7: En esta imagen se muestra distintas formas que pueden presentar los miomas. Se pueden agrupar en Redondeado o no redondeado (que a su vez pueden ser ovalado, lobulado, irregular)*

A continuación, se exponen imágenes explicativas de características de la vascularización de los miomas que se pueden valorar al aplicar el Doppler color o power Doppler.

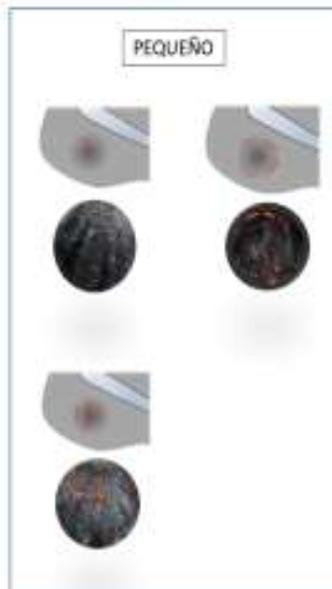


*Figura 8: Dibujos esquemáticos y su correlación con imágenes ecográficas en 2D con Doppler, de la clasificación de Colorscore que es la Cantidad de color (en la lesión)\* (1): No color, (2): Mínimo, (3): Moderado, (4): Abundante\**

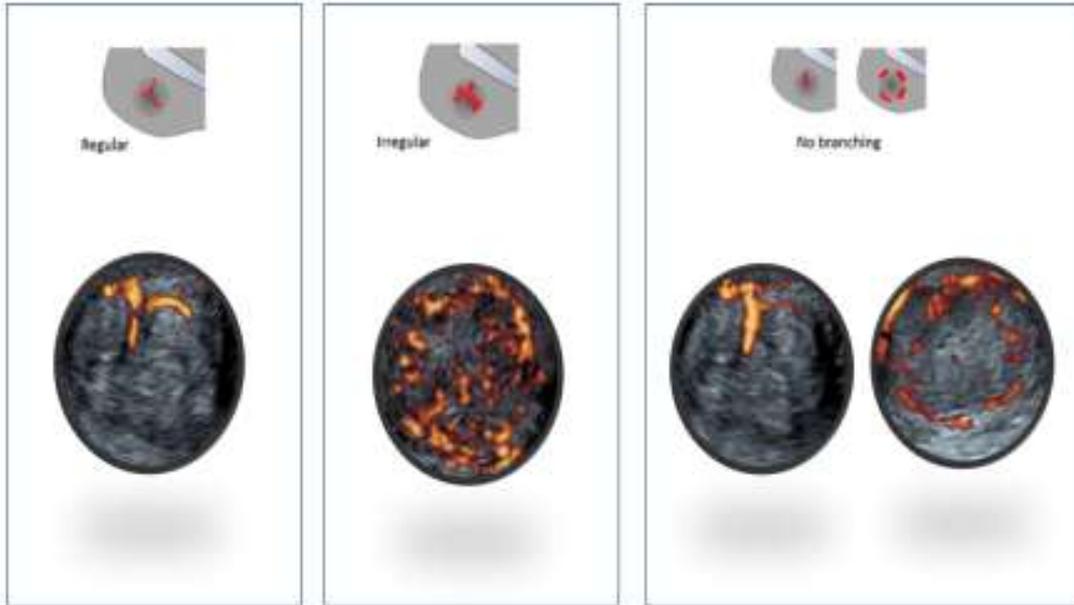
**NUMERO**



**TAMAÑO**

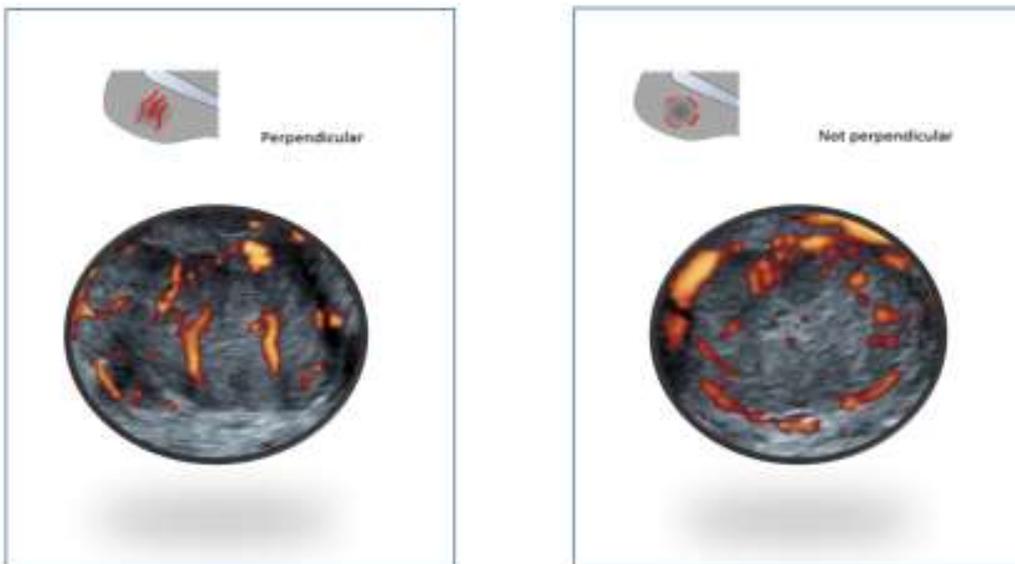


**RAMIFICACION**



*Figura 9: Ejemplos de tamaño y ramificación de los vasos*

**DIRECCION**



*Figura 10: Ejemplos de dirección de los vasos en los miomas*

En concreto para el estudio de los miomas podemos utilizar la ecografía 2D con vía de acceso vaginal y abdominal, y también nos puede servir de gran ayuda el uso de la ecografía 3D, la sonohisterografía, así como el Color y Power Doppler, pudiéndonos ayudar de forma complementaria con nuevos modos ecográficos como el VOCAL, HD live o AVC.

Vamos a describir la utilidad y técnica de cada uno de estos modos de estudio y más tarde veremos las características ecográficas de los miomas.

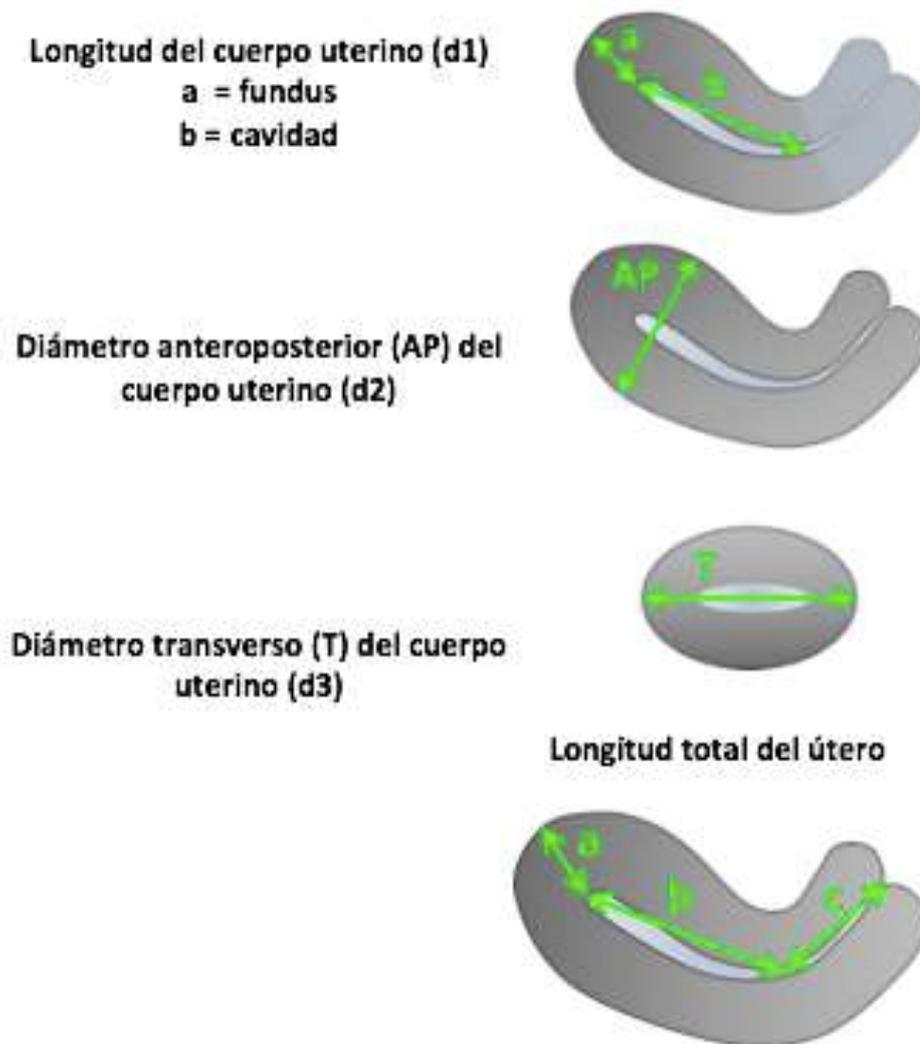
#### **1.4.1.1 Examen del útero y miometrio**

La ecografía 2D dinámica es la más utilizada hoy día para el estudio del útero y su patología como los miomas. El examen mediante ultrasonidos del miometrio puede hacer vía transvaginal o vía transabdominal. Con la ecografía transvaginal obtenemos una muy buena resolución de imagen y mejores detalles anatómicos y nos permite identificar lesiones de 4-5 mm de diámetro. Su principal limitación es la profundidad de penetración que llega hasta 10-12 cm. En cambio, la vía abdominal nos ofrece un campo de visión mucho más amplio aunque con menor resolución, viéndose limitada por la

adiposidad abdominal, cicatrices o si el útero está en retroflexión, por ello son vías complementarias. La mayor limitación de la ecografía 2D es la variabilidad intra e interobservador

**Medidas del útero, forma y contorno externo:**

Se deben tomar las medidas de los diámetros longitudinales, anteroposterior y transversal del útero, tanto para valorar el miometrio como para saber con exactitud su tamaño en vistas a una futura cirugía. En la figura se detalla cómo hacerlo.



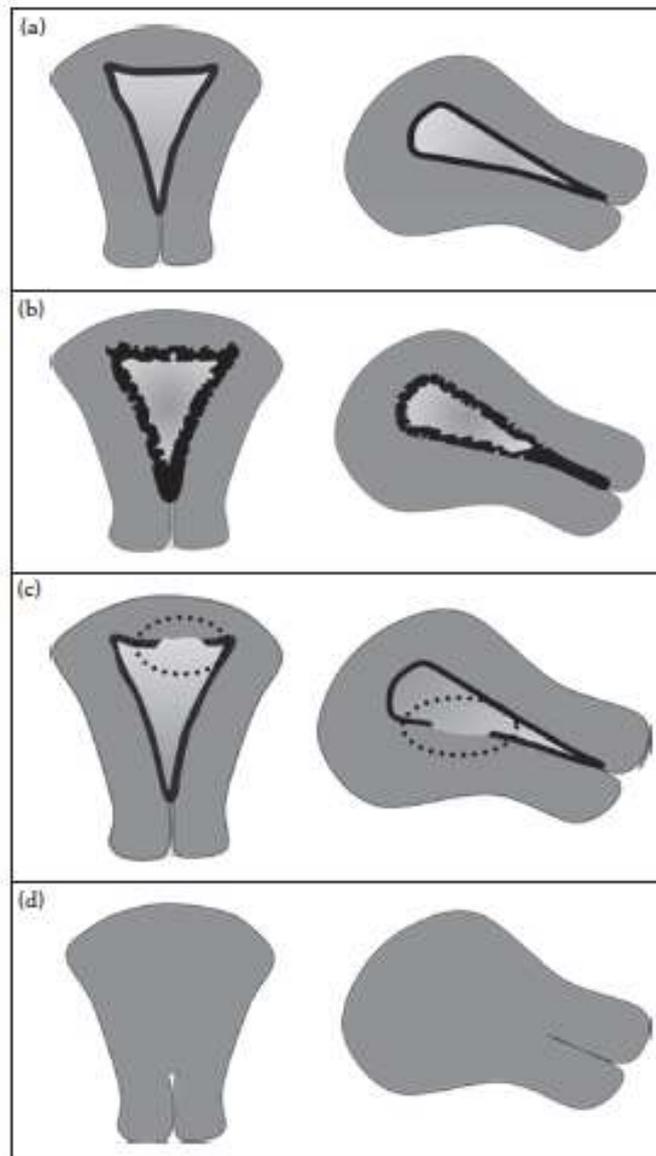
*Figura 11: Dibujos esquemáticos ilustrando como medir el útero. En el plano sagital, se mide la longitud total del útero es la suma de la longitud de la cavidad del cuerpo uterino (b), fundus (a) y cérvix (c) (Cuerpo uterino:  $[d1 = a + b]$ ) y también AP que es el máximo diámetro anteroposterior. En el plano transverso o axial, se mide T que es el máximo diámetro transversal. El volumen (cc) del cuerpo uterino se calcula con  $d1 \text{ (cm)} \times d2 \text{ (cm)} \times d3 \text{ (cm)} \times 0.523$ . Tomado y adaptado de MUSA (Van den Bosch et al., 2015)*

La pared anterior y posterior del útero se deben medir en plano sagital y se miden en la zona de máximo espesor del miometrio desde la serosa hasta el borde externo del endometrio y debe incluir la zona de la unión pero no el endometrio. Se puede calcular el ratio entre la pared anterior y posterior, si resulta en torno a 1 significa que ambas paredes miometriales son simétricas y si el ratio es mayor o menor de 1 que son asimétricas

### **Zona de la unión:**

Unos de los principales temas de interés en ecografía hoy día es la zona de unión endo/miometrial (*junctional zone, JZ*), también llamado miometrio interno, archimiometrio o estrato subvascular, que se evidencia como un halo hipoecogénico subendometrial. Esta capa se compone de fibras musculares lisas circulares y longitudinales estrechamente compactadas. Aunque es visible en ecografía 2D, la adquisición de volúmenes 3D permite una mejor valoración de los distintos planos en la visión multiplanar. Su importancia radica en que nos puede resultar útil para discriminar entre mioma y adenomiosis y para evaluar el impacto de un mioma en la cavidad uterina es estudios de esterilidad.

La JZ se debe informar como regular, irregular, interrumpida, no visible o valorable o como una combinación de éstas características.



*Figura 12: Esquema explicativo ilustrando una zona de la unión regular (a), irregular (b), interrumpida (c) y no visible (d) en corte sagital (a la derecha) y en corte coronal (a la izquierda). Tomado y adaptado de MUSA (Van den Bosch et al., 2015)*

### 1.4.1.2 Modos de estudio de los miomas y su técnica

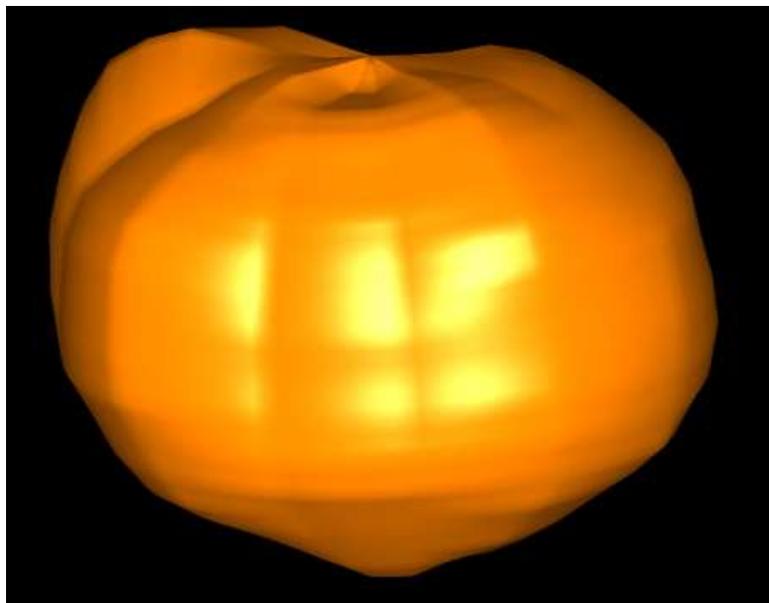
#### **Ecografía 2D (bidimensional)**

Como dijimos con la **ecografía 2D** transvaginal obtenemos una muy buena resolución de imagen y mejores detalles anatómicos pero está limitada por la menor profundidad de penetración que llega hasta 10-12 cm, que no ocurre con la vía abdominal que tiene un campo de visión mucho más amplio aunque con menor resolución, por ello son vías complementarias, muy necesario en caso de úteros de gran tamaño, como los útero polimiomatosos. La vía abdominal suele ser más útil en el caso de miomas subserosos pediculados que se introducen en cavidad abdominal.

#### **Ecografía 3D (tridimensional)**

La **ecografía 3D** nos permite una mejor visualización del útero, sobretodo del endometrio y de la zona de unión, gracias a la adquisición multiplanar. La adquisición de volúmenes permite una mejor valoración en el plano sagital, coronal y axial, lo que permite reducir la variabilidad intra e interobservador.

La ecografía 3D permite realizar cálculos volumétricos en una región de interés. Los cálculos pueden realizarse de varias formas o bien midiendo 3 distancias, midiendo 1 distancia y 1 elipse, midiendo áreas consecutivas e integrándolas o mediante el uso de un método rotacional denominado VOCAL (Virtual Organ Computer-Aided anaLysis). El método VOCAL se basa en el uso de trazados de la región de interés sobre un plano mediante sucesivas rotaciones. Este método permite obtener una reconstrucción 3D de la región de interés y estimar la vascularización de la región mediante el uso de power-Doppler y su función denominada “histograma”. (Alcazar JL et al., 2005)



*Figura 13: Volumen 3D de un mioma obtenido mediante VOCAL*

En la ecografía 3D pueden presentarse artefactos, algunos son debidos a la propia ecografía bidimensional como son las sombras acústicas, los fenómenos de reverberación o los artefactos debidos al movimiento. Otros son propios de la 3D al obtener los volúmenes, derivados de su presentación o del procesado (Alcazar JL et al., 2005)

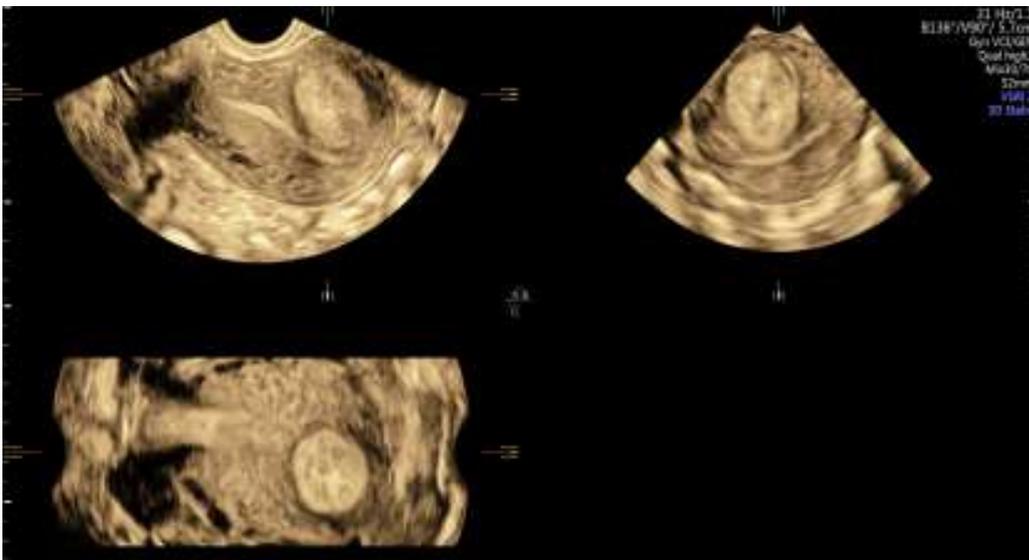
### **Validación de la técnica**

El cálculo de volúmenes y de la vascularización mediante eco 3-D ha sido validado en diferentes estudios. La precisión depende de varios factores como son la distancia del transductor al objeto estudio y la profundidad de foco. Las estimaciones volumétricas mediante ecografía 3D era más fiables y exactas que las realizadas 2D, con un error de 7% para la primera y del 22% para la segunda (Yaman et al). Además, se ha demostrado que la fiabilidad de la estimación del volumen es alta no solo para objetos en órganos bien delimitados sino también para estructuras de morfología irregular o asimétrica

### **Reproducibilidad de la técnica**

En los últimos 3 años diversos estudios han demostrado que esta técnica es altamente producible, tanto inter- como intraobservador, en la interpretación de la imagen, en el cálculo

de volúmenes y en la estimación de la vascularización. El mejor método, es decir el más reproducible, es el método rotacional VOCAL pues no está influida por el hecho de que el volumen sea obtenido por diferentes examinadores y no solo en condiciones “ideales” sino también patológicas (Alcazar JL et al., 2005)



*Figura 14: Ejemplo de ecografía vaginal 3D, obtención de imágenes para posterior reconstrucción 3D*

### **Histerosonografía**

La **histerosonografía** aunque puede resultar difícil de realizar en casos de útero miomatosos, sobretodos aquellos con distorsión de la cavidad endometrial, resulta de gran utilidad cuando se

quiere evaluar la penetración de miomas submucosos en la cavidad uterina, así como para delimitar mejor su penetración en el miometrio.

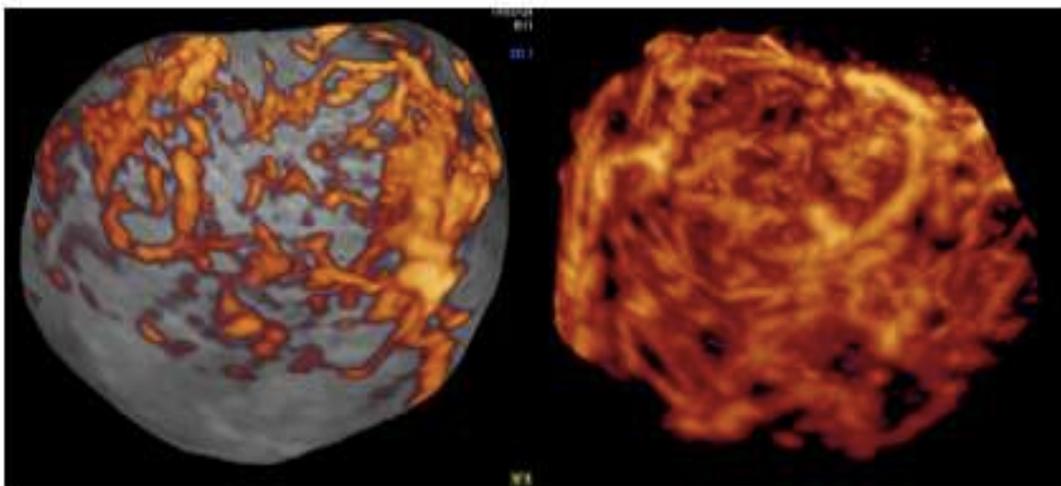
La ecografía transvaginal es muy útil para el diagnóstico preciso de miomas submucosos pero es difícil delimitar el grado de componente intramural del mioma. La sonohisterografía permite al combinar distintos tipos de imagen (sin infusión y con infusión de suero) ver la localización del mioma, su penetración en el miometrio y la extensión de la protusión en la cavidad uterina. Esto permite conocer mejor la situación de cara a una miomectomía histeroscópica, para saber las posibilidades de resección completa, dificultad técnica, etc..

<b>G0</b>	Mioma con solo desarrollo intracavitario
<b>G1</b>	Mioma con desarrollo intracavitario y porción intramural <50%
<b>G2</b>	Mioma con desarrollo intramural y porción intracavitaria <50%

*Tabla 5: Grado histeroscópico de los miomas submucosos según la clasificación de la Sociedad Europea de Histeroscopia.*

## Estudio de vascularización y Doppler

Debemos completar el estudio con el **Doppler Color y Power Doppler (o Doppler energía)**, preferentemente el segundo porque es superior para detectar pequeños vasos con velocidades de flujo más bajas. El Doppler color nos puede servir para saber la dirección del flujo. Debemos evaluar la cantidad, localización y tipo de vascularización que presentan los miomas. La cantidad de vascularización se debe documentar utilizando una escala subjetiva, donde una puntuación de color de 1 se corresponde con no coloración, mientras que 4 se corresponde con abundantes señales de color. Se valora el porcentaje del total del mioma que está vascularizado y la intensidad del color.



*Figura 15: Valoración de la cantidad de vascularización en un mioma mediante Power Doppler color*

Índice color score: cantidad de color en una lesión (Doppler)	
1	Sin color
2	Color mínimo
3	Color moderado
4	Color abundante

Tabla 6: Clasificación de Índice de color score

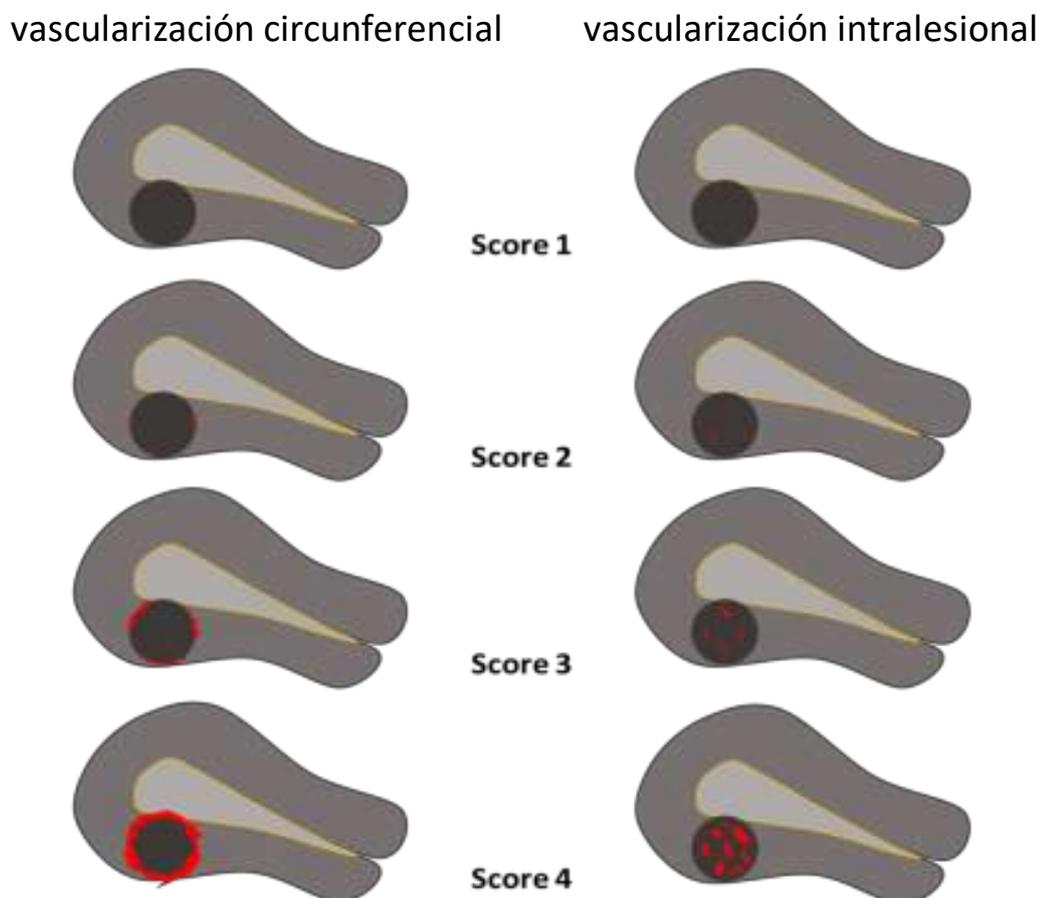
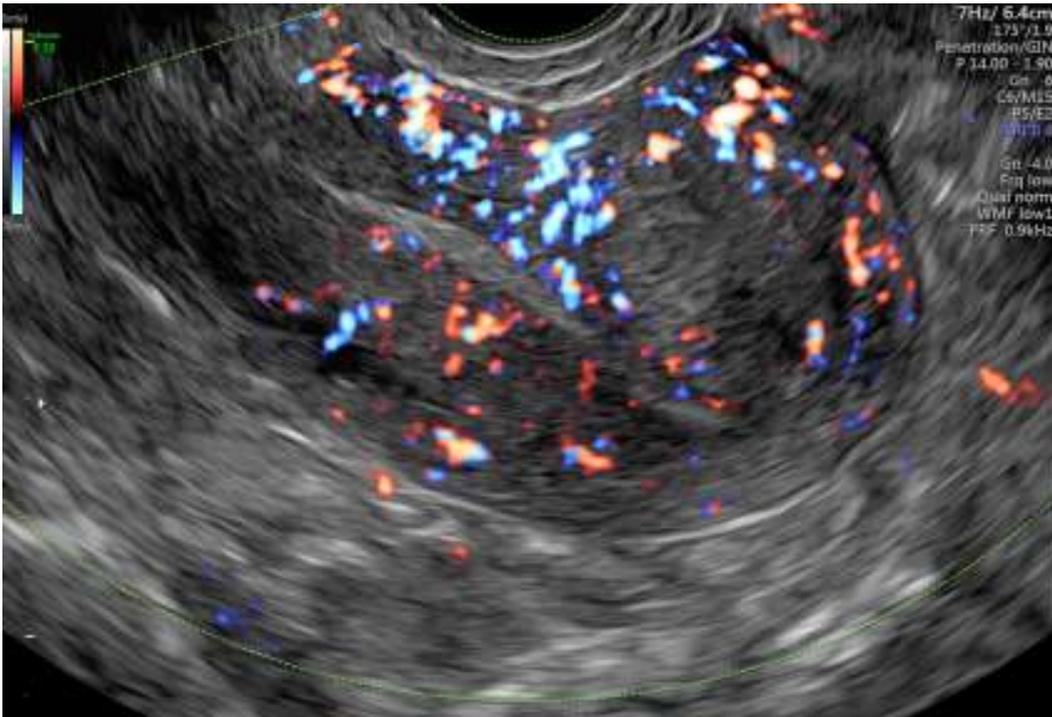


Figura 16: Dibujos esquemáticos explicativos de la clasificación de color score. Se valora de forma subjetiva la cantidad de color en la periferia y el interior de la lesión. La puntuación de color se basa en la evaluación subjetiva de ambos porcentajes de la lesión que está





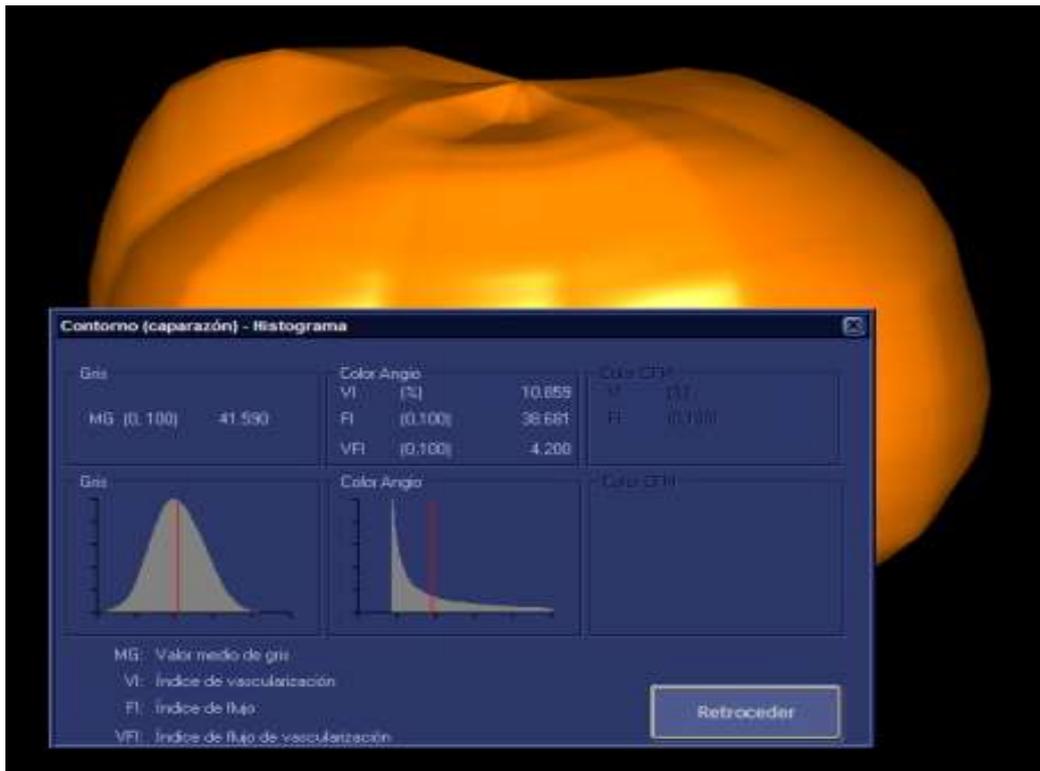
*Figura 18: Ejemplo de ecografía vaginal 2D con aplicación de Power Doppler, donde visualizamos la vascularización uterina.*

El método VOCAL (Virtual Organ Computed-Aided Analysis) permite obtener una reconstrucción 3D de la región de interés y estimar la vascularización de la región mediante el uso de power-Doppler y su función denominada “histograma”. Se pueden calcular tres índices vasculares dentro de una determinada estructura o región de interés (Alcazar JL et al., 2005). Cada vez más se está avanzando e investigando en el análisis 3D mediante modo VOCAL para evaluar los índices de vascularización 3D Power Doppler, aunque aún está en duda su clara utilidad clínica:

- Índice de vascularización (VI), que es el número de vóxeles de color en el volumen, expresado como porcentaje del total del número de vóxeles en el volumen, y potencialmente refleja la vascularización (Van den Bosch et al., 2015). Explicado de otra de otra forma sería la relación entre voxels en color, que representan vasos, y voxels en escala de grises, que representan tejido, indicando el nº de vasos dentro de la estructura o región. (Alcazar JL et al., 2005)
- Índice de flujo (FI), el valor medio de color en los vóxeles de color expresado como un número de 0 a 100, y que potencialmente se correlaciona con la velocidad del flujo (Van den Bosch et al., 2015). A más intensidad color, más FI y representa el flujo sanguíneo dentro de los vasos (Alcazar JL et al., 2005).
- Índice de flujo de vascularización (VFI), que se calcula como VI por FI, y refleja el valor medio de color en todos los vóxeles de volumen, expresado como el número de 0 a 100, y que potencialmente refleja la perfusión del tejido (Van den Bosch et al., 2015; Alcazar JL et al., 2005)

<b>Índices 3D power Doppler/Doppler energía</b>	<b>Significado</b>	<b>Correlación</b>
<b>Índice de vascularización (VI)</b>	Relación de vóxeles de color respecto a vóxeles de tejido Expresado en porcentaje	Vascularización (nº de vasos)
<b>Índice de flujo (FI)</b>	Valor promedio de la intensidad de la señal color en los vóxeles color, Expresado nº de 0-100	Velocidad, flujo sanguíneo dentro de los vasos
<b>Índice de flujo de vascularización (VFI)</b>	Valor medio de color en todos los vóxeles de volumen (VI por FI) Expresado nº de 0-100	Perfusión del tejido

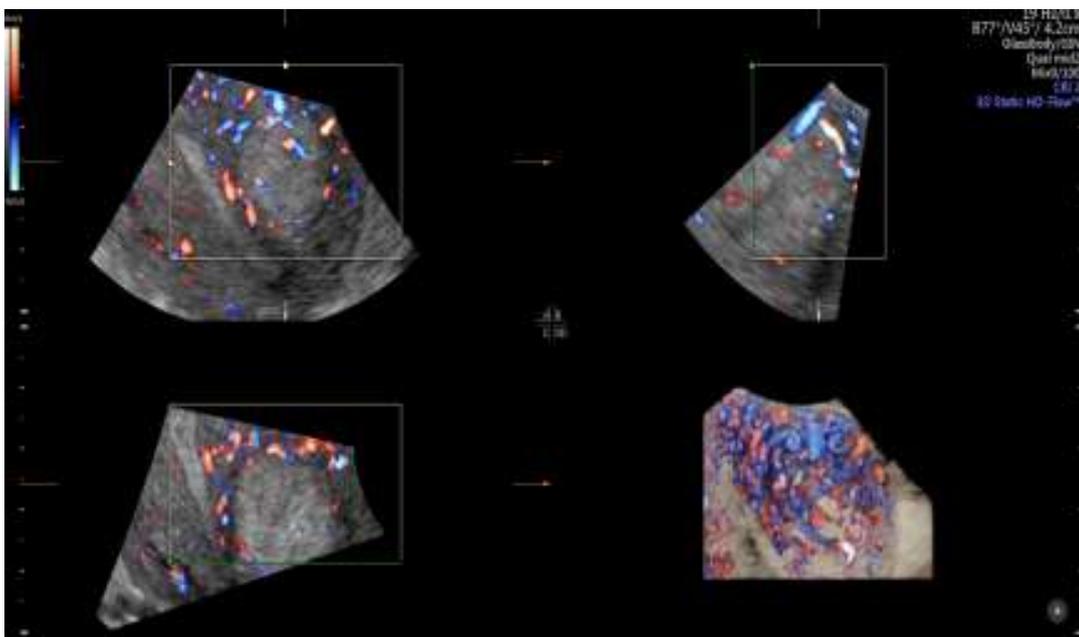
*Tabla 7: Resumen de los diferentes índices de vascularización 3D power Doppler o Doppler Energía*

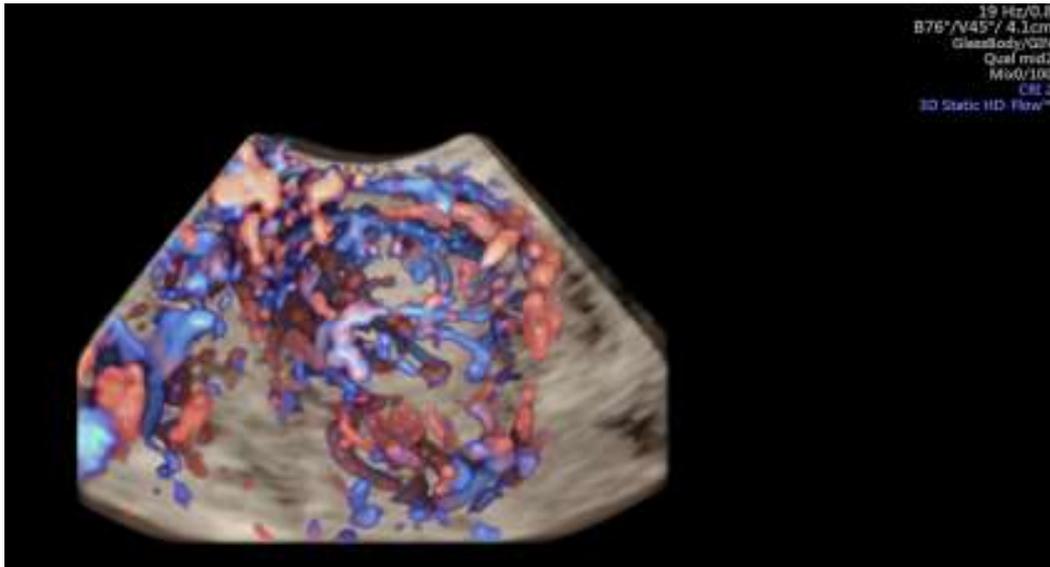


*Figura 19: Ejemplos del cálculo de los índices de vascularización en un mioma (VI, FI, VFI), mediante VOCAL.*

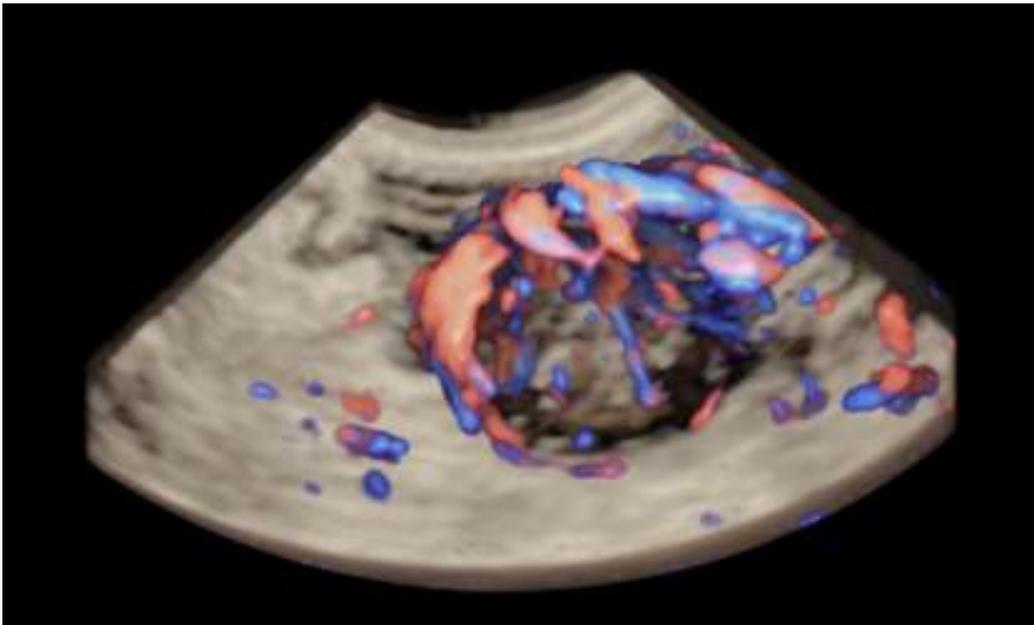
En algunas publicaciones se considera que su aplicación en Obstetricia y Ginecología es limitada debido a la influencia de los ajustes del ecógrafo, la atenuación, la pulsatilidad de la onda y el tamaño de la muestra; también se ha descrito que pueden aparecer artefactos en caso de no homogeneidad de la imagen o si la paciente o el transductor se mueven durante la toma debido a la alta sensibilidad del color Doppler.

Estos argumentos provocan cierta preocupación sobre su reproducibilidad y sobre la difícil aplicación en la práctica clínica (Martins et al., 2010; Martins et al., 2011; Miyague et al., 2013; Miyague et al., 2014). Por ello, según la declaración MUSA de momento deben usarse en el contexto de investigación.





*Figura 20: Ejemplo de ecografía transvaginal 3D donde se aplica Doppler 3D para valoración de la vascularización de un mioma. Renderización con modo Glassbody HDLive donde se observa con mayor claridad la cantidad de vascularización que presenta el mioma. Esta renderización/reconstrucción 2D además de ser útil para la evaluación clínica de la cantidad de vasos que presenta una determinada lesión es muy entendible por las pacientes.*



*Figura 21: Otro ejemplo de ecografía transvaginal 3D donde se aplica Doppler 3D para valoración de la vascularización de un mioma. Renderización con modo Glassbody. Con la ecografía 3D resulta más evidente la cantidad de vasos y su proporción respecto al resto de la lesión, lo cual es importante para la escala colorscore.*

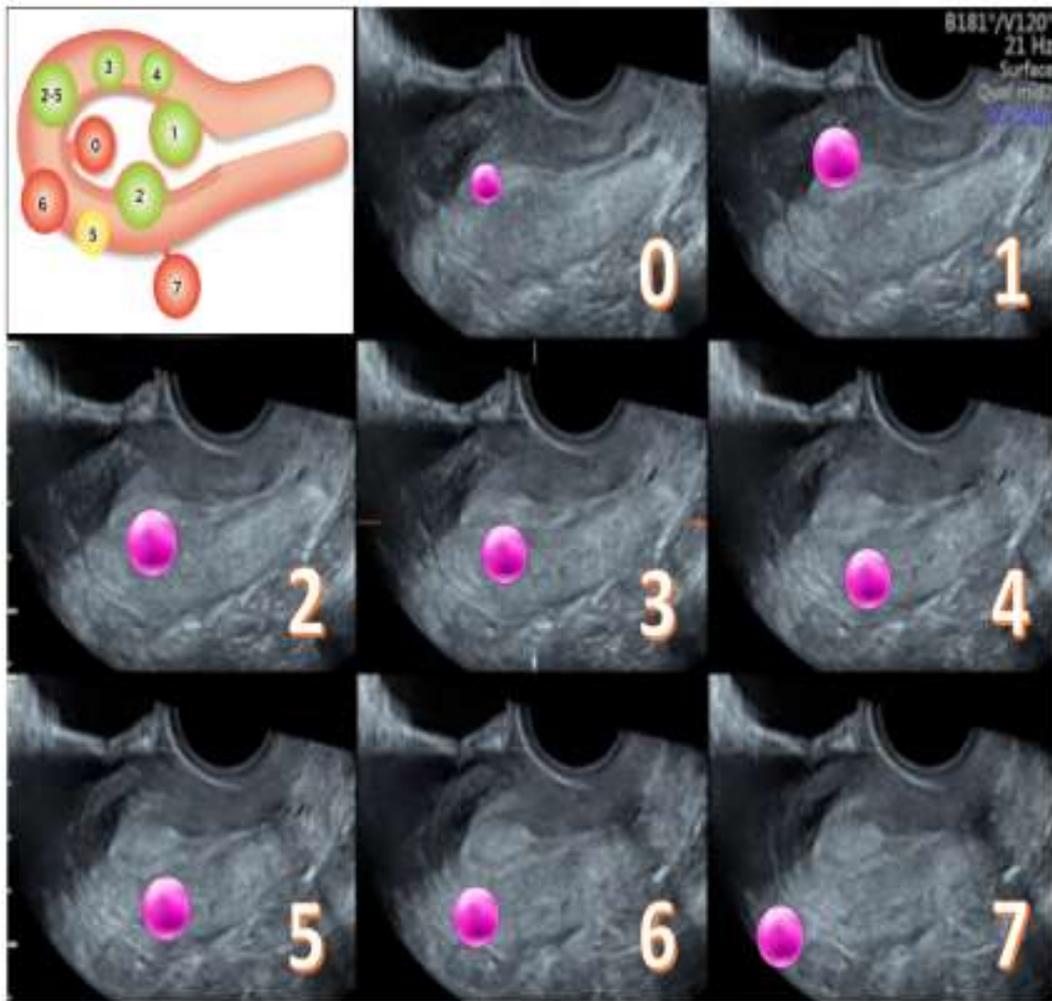
#### **1.4.1.3 Características ecográficas de los miomas**

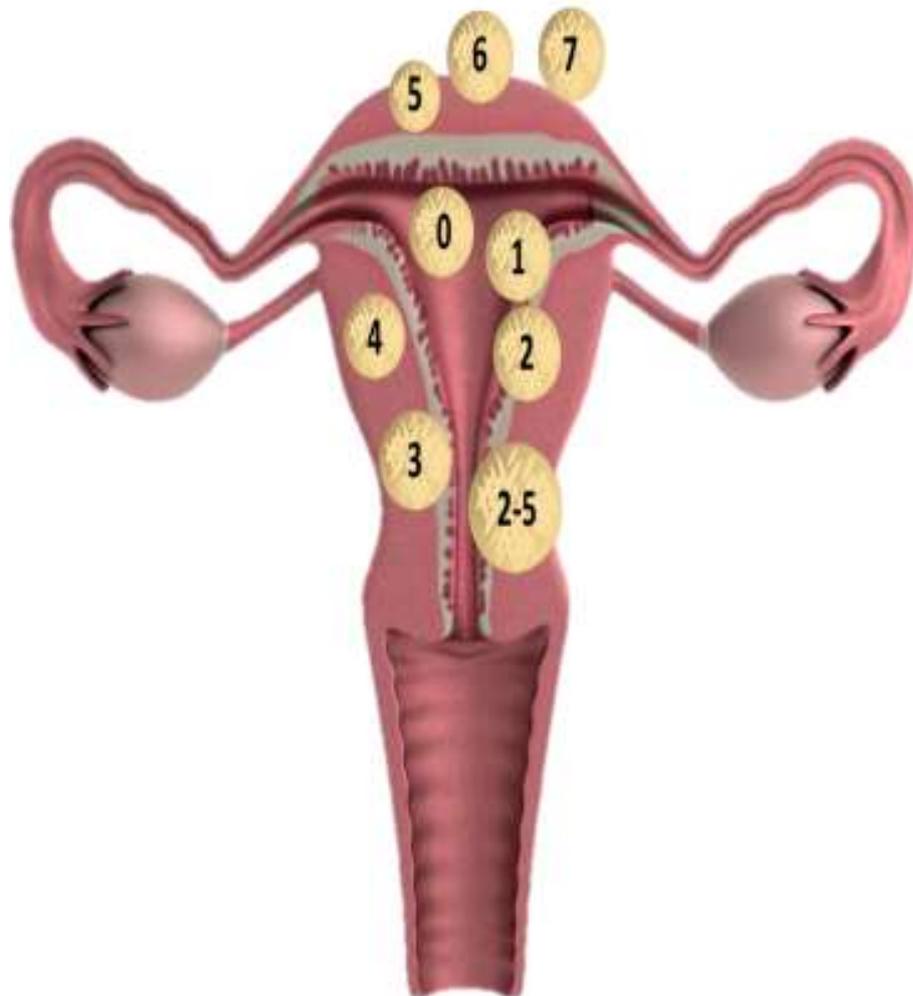
Los miomas se ven como lesiones redondeadas bien delimitadas dentro del miometrio o pegado a él, a menudo con sombras en el borde de la lesión o internas en forma de abanico.

- **Ecogenicidad:** La ecogenicidad de los miomas se documenta como uniforme (homogénea o con patrón simétrico de ecogenicidad. Éstas a su vez pueden ser hipo, iso o hiperecogénicas) o no uniforme (heterogénea) debido a ecogenicidad mixta o a la presencia de áreas ecogénicas o quísticas regulares o irregulares. Áreas anecoicas pueden diferenciarse de grandes vasos con el uso del Doppler, para confirmar la ausencia de flujo sanguíneo. El borde la lesión puede ser mal definido, hipoecogénico o hiperecogénico en comparación con el miometrio; y la forma del mioma puede ser redondeada o no redondeada.
- **Localización:** Debemos referenciar donde se emplazan los miomas. Pueden ser anteriores (cara anterior uterina), posteriores (cara posterior), fúndicos, laterales derechos o izquierdos. Además, hoy día debemos utilizar la clasificación de la FIGO para dejar claro donde están emplazados los miomas y que capas del útero afectan.

<b>0</b>	Intracavitario pedunculado	<b>Intracavitario</b>
<b>1</b>	Submucoso, <50% intramural	<b>Submucoso</b>
<b>2</b>	Submucoso, ≥50% intramural	
<b>3</b>	100% intramural, pero en contacto con el endometrio	<b>Intramural</b>
<b>4</b>	Intramural	
<b>5</b>	Subseroso, ≥50% intramural	<b>Subseroso</b>
<b>6</b>	Subseroso, <50% intramural	
<b>7</b>	Subseroso pediculado	
<b>8</b>	Otros: cervical, ligamento ancho	
<b>2-5</b>	Híbridos (transmurales): Mioma con componente submucoso y subseroso, con menos de la mitad del diámetro en la cavidad endometrial y peritoneal; el primer número indica la relación con el endometrio, y el segundo la relación con serosa.	<b>Hibrido</b>

*Tabla 8: Clasificación de la FIGO*

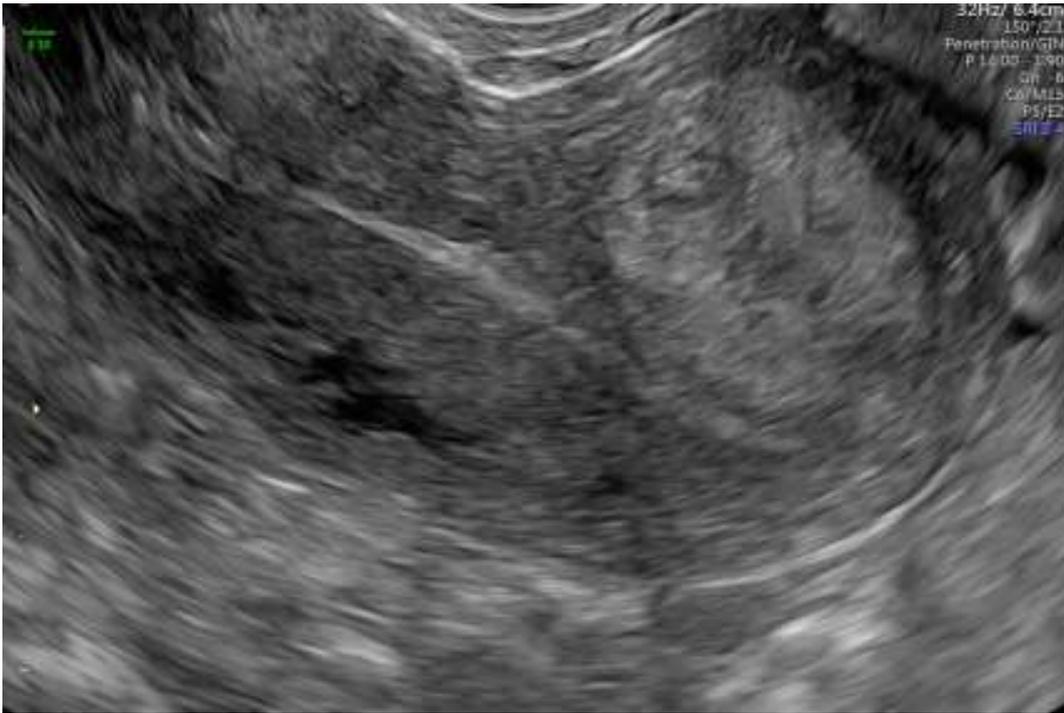




*Figura 22 y 23: Esquemas explicativos de clasificación FIGO de los miomas según su localización*

- Tamaño: El tamaño del mioma se estima midiendo los 3 diámetros mayores. Podemos documentar la mínima distancia entre la lesión y el endometrio (límite interno de la lesión- margen libre) y con la serosa (límite externo de la lesión-margen libre). También se puede calcular el volumen, bien en 2D o en 3D.

- Penetración: Para miomas mal definidos; la penetración se determina como la proporción entre el máximo espesor de la lesión y el máximo espesor de la pared uterina.
- Sombra acústica: Surge de la interface entre grupos de fibras musculares lisas, tejido conectivo hialinizado y miometrio normal. Las sombras pueden ser internas, cuando surgen desde áreas de dentro de la lesión o externas o de borde cuando surgen desde el límite externo de la lesión. El grado de sombra se reporta subjetivamente como leve, moderado o fuerte. La sombra en abanico se observa como bandas o rayas lineales hipoecogénicas, a veces alternando con bandas hiperecogénicas. Este tipo de sombras pueden ser provocadas por estructuras microquísticas suprayacentes.



*Figura 24: Ejemplo de ecografía transvaginal 2D, donde se observa útero con mioma tipo 3 de la FIGO (mayormente intramural pero en contacto con endometrio), en cara anterior uterina, de ecogenicidad homogénea e hiperecogénica. Lesión redondeada con borde bien definido.*



*Figura 25: Ejemplo de ecografía transvaginal 2D, donde se observa útero con mioma tipo 6 de la FIGO (subseroso, con menos del 50% intramural), en fundus, de ecogenicidad homogénea e isoecogénica. Se realiza medición de diámetros del mioma. Lesión redondeada con borde bien definido*

#### **Datos a reportar en un informe ecográfico sobre miomas:**

##### **Ecografía 2D:**

- Ecogenicidad:
  - Uniforme (homogénea). Puede ser hipo, iso o hiperecogénicas.
  - No uniforme (heterogénea).
  - Borde de la lesión (en comparación con el miometrio):

- mal  
definido/hipoecogénico/hiperecogénico  
o
- Forma
  - redondeada o no redondeada.
- Localización:
  - Anterior/Posterior/Fúndico/Laterales derechos o izquierdos.
  - Clasificación de la FIGO (0-8)
- Tamaño:
  - 3 diámetros mayores.
  - límite interno de la lesión-margen libre: mínima distancia entre la lesión y el endometrio
  - límite externo de la lesión-margen libre: mínima distancia entre la lesión y la serosa
- Penetración:
  - Para miomas mal definidos. Proporción entre el máximo espesor de la lesión y el máximo espesor de la pared uterina.
- Sombra acústica:
  - Internas. Sombra en abanico /Externas
  - Grado de sombra: leve, moderado o fuerte.

**Estudio de vascularización y Doppler:**

- Referenciar si se ve un flujo de disposición circunferencial o periférico alineado a la cápsula, con centro sin captación Doppler (como en anillo).
- Puntuación de color (1-4). Se valora el porcentaje del total del mioma que está vascularizado y la intensidad del color.
  - 1 no coloración
  - 2 mínima
  - 3 moderada
  - 4 abundante.

**Junctional Zone:**

- Valorarla para discriminar entre mioma y adenomiosis y para evaluar el impacto de un mioma en la cavidad uterina es estudios de esterilidad.
  - Espesor (no visible/fina/gruesa) y regularidad.
  - Íntegra o interrumpida

**Sonohisterografía:**

- Recomendado en caso de miomas submucosos.
- Localización del mioma, su penetración en el miometrio y la extensión de la protusión en la cavidad uterina.

- Clasificación: G0, G1, G2

*Tabla 9: Datos a reportar en un informe ecográfico sobre miomas.*

### **Diagnóstico diferencial ecográfico de los miomas:**

Los miomas uterinos pueden plantear dudas diagnósticas con otras lesiones uterinas. Si bien los miomas son mucho más frecuentes, conviene saber las características de las principales lesiones con características ecográficas a veces similares a los miomas y que por tanto debemos plantearnos en su diagnóstico diferencial. En la siguiente tabla, se resume el diagnóstico diferencial ecográfico de los miomas

Miomias	Adenomiosis	Sarcomas uterinos		
		Leiomiomasarcoma	SEE	TMMM
Lesiones redondeadas bien delimitadas dentro del miometrio o pegado a el Sombras en el borde de la lesión o internas en forma de abanico Flujo de disposición circunferencial o periférico alineado con la cápsula con centro sin captación Doppler, como en anillo	Lesiones mal definidas dentro del miometrio Zona de la unión pobremente definida Lesiones miometriales como quistes miometriales y áreas heterogéneas Estriaciones miometriales lineales e hipoeogénicas Vascularización difusa Asimetría entre	Masa heterogénea con áreas quísticas y necrosis. Suelen ser únicos con diámetro $\geq 8\text{cm}$ Vascularización irregular, con patrón no organizado. Frecuentemente incremento marcado de vascularización central y periférica Límite regular o irregular	Signos ecográficos no específicos y variables. Se pueden presentar como: -Masa en la pared uterina -Masa polipoide que protuye en la cavidad endometrial desde el miometrio -Masa enorme en la cavidad endometrial	Se pueden presentar con 2 patrones ecográficos: -Masa polipoide intracavitaria, hipereogénica o heterogénea con dentro quistes anecoicos o áreas necróticas, con invasión miometrial y frecuentemente extensión hacia el canal cervical.

	ambas paredes miometriales Adenomiosis localizada presenta vasos difusos		- Engrosamiento miometrial difuso	-Masa uterina difusa hiperecogénica o heterogénea
--	--	--	--	---

*Tabla 10: Diagnóstico diferencial ecográfico de los miomas: SEE: Sarcoma del estroma endometrial. TMMM: Tumor Mulleriano mixto maligno o carcinosarcoma*

## 1.5 Tratamientos

El coste económico y en la calidad de vida de las pacientes es sustancial. Desde hace años se han intentado utilizar distintos fármacos, bien hormonales o no, con la intención de paliar los síntomas derivados de los miomas o incluso con la intención de disminuir su tamaño o hacerlos desaparecer. No obstante, hasta el momento ninguno ha conseguido grandes resultados, por lo que el único tratamiento realmente eficaz sigue siendo la cirugía, bien miomectomía (extirpar los miomas conservando el útero) o bien histerectomía (extirpar el útero en su totalidad, y con él los miomas.). Por tanto, el tratamiento clásico ha sido la cirugía, si bien la aparición de nuevos miomas tras la cirugía sigue siendo un problema importante.

En resumen, ante una paciente con miomas se puede optar por tener una actitud expectante, administrarle un tratamiento médico o bien realizar un tratamiento intervencionista. En este apartado vamos a hacer una revisión de las distintas opciones terapéuticas para tener un contexto actual.

### **1.5.1 Actitud expectante:**

Los miomas asintomáticos pueden ser seguidos, mediante controles clínicos en consulta sin tener que realizar ninguna intervención. Incluso las guías de práctica clínica recomiendan que los miomas asintomáticos que por estudio Doppler color no presenten vascularización intramiomatosa, ni perimiomatosa no precisan seguimiento. No está estandarizado la frecuencia con la que se deben hacer los controles (Pérez-López et al., 2014). En general parece prudente que, si se trata de un mioma vascularizado, se aconseja revisión en 6 meses, y si persiste igual se puede continuar con manejo expectante. Si aparecen síntomas se puede aplicar un tratamiento. Si se objetiva un aumento del tamaño o vascularización sin asociar síntomas también se recomienda revisión en 6 meses.

## Paciente asintomática sin deseo gestacional

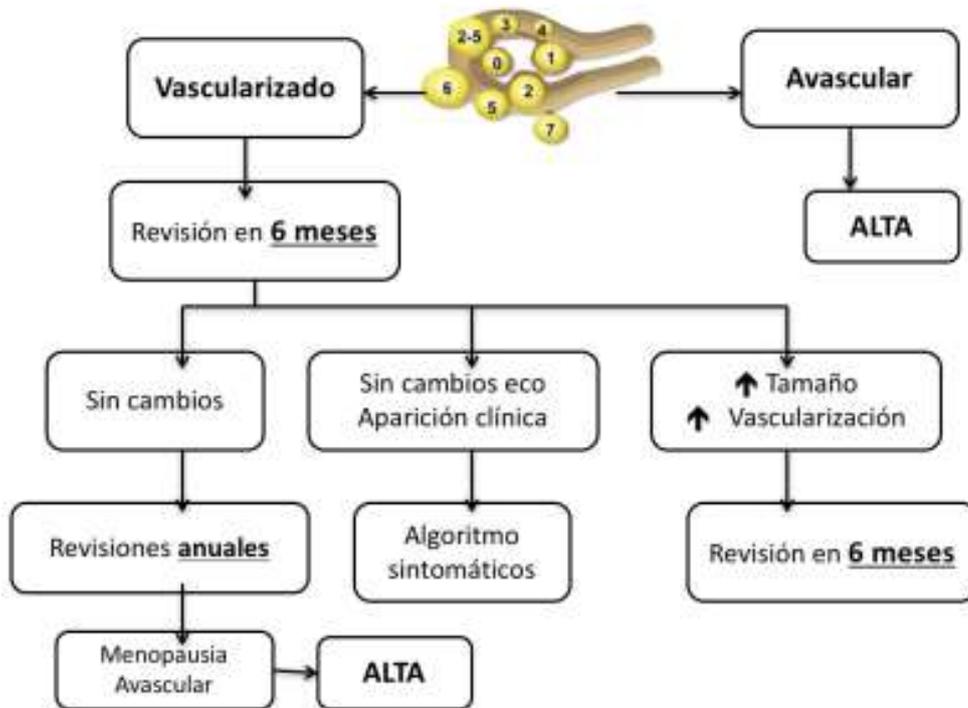


Figura 26: Actitud expectante: esquema ante Paciente asintomática sin deseo genésico

### 1.5.2 Tratamientos médicos:

Hoy día hay una gran variedad de medicamentos en investigación para intentar paliar los síntomas derivados de miomas y también con intención de hacer desaparecer los miomas.

Alrededor del 30% de las mujeres con miomas requerirán un tratamiento debido a su sintomatología como el sangrado menstrual abundante o dolor abdominal (Donnez and Dolmans, 2016).

Según la evidencia actual, y recomendaciones de las guías de práctica clínica y protocolos, la única real indicación de tratamiento serían mujeres con miomas uterinos sintomáticos.

Respecto a cuando indicar un tratamiento médico hay varias situaciones:

- Aliviar síntomas en espera de la cirugía. Con la intención de reducir el tamaño de los miomas y así facilitar cirugía, además de controlar el sangrado durante la espera y con ello mejorar los niveles de hemoglobina, para que la mejor llegue en mejores condiciones a la cirugía y la tolere mejor.
- Para retrasar cirugía o intervencionismo hasta que sea posible, bien por comorbilidades, problemas sociales...
- Para evitar la cirugía en aquellas mujeres sintomáticas perimenopáusicas, ya que es sabido que una vez se instaure la menopausia la sintomatología cesa y se

reduce, al menos parcialmente, su tamaño. También es una opción para mujeres no candidatas a cirugía por comorbilidad.

Hoy en día no se recomienda un tratamiento profiláctico para prevenir futuras complicaciones, excepto en mujeres con miomas submucosos importantes que desean gestación y en mujeres que presentan compresión ureteral que cause hidronefrosis moderada o severa.

En términos generales la mayoría de tratamientos médicos producen reducción significativa pero temporal del tamaño tumoral y de la sintomatología; aunque hay fármacos que solo consiguen controlar síntomas sin influir en el tamaño de los miomas.

Si se consigue estabilizar su tamaño e incluso reducirlo pueden facilitar la cirugía y en algunos casos evitarla, si por ejemplo se llega a menopausia.

Hoy por hoy ninguno de los medicamentos comercializados eliminan por completo los miomas ni sus síntomas de forma

permanente (sólo durante su uso). De entre los tratamientos médicos, los únicos que han conseguido disminuir su tamaño y que hayan sido comercializados son los agonistas de la GnRH y el acetato de ulipristal.

**Clasificación de los tratamientos médicos:**

<b>Tratamientos médicos comercializados y en investigación</b>
<p><b>Tratamientos no hormonales:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antifibrinolíticos: Ácido tranexámico</li> <li>• Antiinflamatorios no esteroideos (AINES)</li> <li>• Ferroterapia</li> </ul>
<p><b>Tratamientos hormonales</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anticonceptivos hormonales orales combinados (AHOC)</li> <li>• Anticonceptivos oral sólo progesterona</li> <li>• Dispositivo intrauterino con levonorgestrel (DIU-LNG)</li> <li>• Agonistas de la hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH-a)</li> <li>• Moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM)</li> <li>• Moduladores selectivos de los receptores de progesterona (SPRM)</li> <li>• Inhibidores de la aromatasa</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"><li>• Análogos somatostatina</li></ul>
<b>Vitamina D</b>
<b>Extracto té verde</b>

*Tabla 11: Tratamientos médicos comercializados y en investigación*

Los tratamientos médicos actuales (comercializados o no) se pueden agrupar en dos grupos principalmente: hormonales y no hormonales. En este apartado haremos un resumen de los más importantes, extendiéndonos en aquellos más empleados hoy día.

### **1.5.2.1 Tratamientos no hormonales**

Estos tratamientos en muchas ocasiones suponen la primera línea de actuación, como tratamiento para controlar los síntomas, bien por urgencia o mientras se realizan pruebas complementarias a la paciente si se requiere. Se pueden dar conjuntamente junto con los tratamientos hormonales si se necesita.

**Ferroterapia:** como tratamiento de la anemia que suelen asociar debido al sangrado menstrual abundante, sin existir preferencia por ninguno de los compuestos existentes. Por ejemplo, se recomienda iniciar con sulfato ferroso, a dosis de 1 o 2 comprimidos al día, reservando otros preparados para casos de intolerancia o mala respuesta.

**Ácido tranexámico:** se trata de un agente antifibrinolítico sintético. Consigue una reducción significativa de la genitorragia en mujeres con sangrado menstrual abundante debido a miomas, incluso es más efectivo que en aquellas con sangrado menstrual abundante por otras causas. Se reduce la pérdida sanguínea en torno a un 50% asociado a mejoría en la calidad de vida (percepción subjetiva satisfactoria de mejoría de un 80% en las usuarias ) (Lethaby et al., 2000; Wellington et al., 2003). Existe controversia acerca del riesgo tromboembólico, en las últimas publicaciones no se observaron efectos tromboembólicos en los estudios analizados (hay un discreto aumento de riesgo sin significado estadístico), en cualquier caso la prevalencia es baja. Se han descrito necrosis y trombosis de miomas.

**Antiinflamatorios no esteroideos (AINES):** este grupo de fármacos con acciones antiinflamatoria y analgésica reducen el dolor pero no ha demostrado que reduzca sangrado. Están indicados como analgésicos o para controlar la dismenorrea, no son útiles para control de sangrado en caso de existencia de miomas, si en caso de sangrado menstrual abundante de causa no orgánica. Por tanto, tienen su utilidad en aquellos miomas cuya sintomatología sea el dolor o presión pélvica.

#### **1.5.2.2 Tratamientos hormonales**

Respecto a este grupo de fármacos, estudios epidemiológicos sugieren que reducen el riesgo de desarrollar miomas uterinos clínicamente significativos (Si se inicia el uso precozmente, antes de los 17 años, por otras razones por ejemplo, toma de píldoras anticonceptivas).

**Anticoncepción hormonal combinada, de estrógenos y progesterona:** consigue control del sangrado menstrual abundante por miomas sin afectar a su tamaño

**Progesterona sola:** puede controlar el sangrado, pero no reduce tamaño tumoral ni los síntomas relacionados.

**Dispositivo intrauterino liberador de progesterona (DIU con levonorgestrel):** Este dispositivo al emplazarse en la cavidad endometrial y liberar pequeñas cantidades de progesterona produce atrofia endometrial con lo que puede reducir la hiperplasia endometrial relacionada con los miomas y el sangrado menstrual abundante. Es efectivo para el sangrado menstrual abundante y el irregular debido a miomas y aumenta los niveles de hemoglobina, aunque no hay ensayos clínicos aleatorizados que lo avalen. Hasta el momento hay resultados contradictorios sobre el efecto en el tamaño de los miomas y en la última revisión sistemática concluye que no se reduce el tamaño tumoral y es alta la probabilidad de expulsión del DIU.

A continuación, vamos a revisar la evidencia actual de los dos fármacos o grupos más relevantes actualmente, los agonistas de la hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRHa) y el acetato de ulipristal (UA). También repasaremos las vías de actuación intentándola relacionar con la fisiopatología de los miomas previamente expuesta para así entender cómo funcionan realmente.

### **Agonistas de la GnRH (Acetato de leuprolide, Triptorelina..)**

La administración repetida o continua de GnRHa, en un modo continuo (no pulsátil) o a dosis suprafisiológicas, al final produce inhibición el eje pituitario-gonadal (Khan et al., 2014). Mediante este mecanismo de acción este grupo de fármacos consiguen disminuir el tamaño de los miomas y restaurar los niveles de hemoglobina, a través de inducir un estado de hipoestrogenismo y una menopausia temporal con amenorrea (Donnez et al., 1989; Lethaby et al., 2001).

Los GnRHa producen reducción del tamaño de los miomas, y el grado de reducción es directamente proporcional al porcentaje de células con receptores de estrógenos positivo (Bozzini et al., 2003). Este tratamiento también provoca hialinización de los miomas y disminuye el tamaño arterial y las variables de flujo sanguíneo (Rutgers et al., 1995).

No puede utilizarse como tratamiento a largo plazo, ya que sus efectos secundarios limitan su uso, y tras su interrupción aumentan de tamaño de nuevo (Hoellen et al 2013; Khan et al., 2014). Los efectos secundarios que provocan son debido al

hipoestrogenismo inducido, y por tanto las usuarias presentan síntomas menopáusicos (acaloradas, trastornos del sueño, sequedad vaginal, depresión y pérdida de masa ósea...) a veces de forma intensa.

Un estudio reciente ha demostrado que hay una modesta evidencia que la terapia adyuvante (conocida como add-back therapy con Tibolona, raloxifeno, estriol y ipriflavona) puede ayudar a reducir la pérdida de masa ósea y que el acetato de medroxiprogesterona (MPA) y tibolona podrían moderar los síntomas vasomotores (Moroni et al., 2015).

El uso de estos fármacos previamente a la cirugía todavía es controvertido, pero las revisiones afirman que puede ser beneficioso sobretodo en miomas submucosos, ya que se consigue una resolución de la anemia, una disminución del tamaño de los miomas, una reducción del espesor endometrial y de la vascularización con la consiguiente mejoría de la visión en la histeroscopia y reducción de la absorción de fluido durante la misma (Donnez et al., 1989; Lethaby et al., 2001, Donnez and Dolmans 2016).

Un metaanálisis sobre el uso de los GnRHa antes de la miomectomía por histeroscopia (Kamath et al., 2014), concluye que no hay evidencia suficiente para recomendar su uso y que nuevos ensayos clínicos son necesarios. Otro estudio en el que se compara el potencial beneficio de administrar un tratamiento médico preparador para miomectomía por histeroscopia (Bizzarri et al., 2015), concluye que todos los tratamientos médicos (triptorelina, letrozol y acetato de ulipristal) reducen el volumen del mioma más grande, aunque el porcentaje de reducción del volumen del mioma es menor en el grupo de acetato de ulipristal que en el grupo de triptorelina y letrozol. La resección del mioma fue completa en todos los grupos con tratamiento preoperatorio. El tiempo quirúrgico, así como el volumen de fluido infundido fue menor en el grupo de letrozol y triptorelina (La percepción de dificultad quirúrgica fue menor).

Otros beneficios quirúrgicos son reducción del tiempo quirúrgico y mayor posibilidad de acceder a vía vaginal en vez de abdominal para realizar la histerectomía. Menor pérdida sanguínea y menor número de incisiones abdominales verticales. Reducción tiempo hospitalización.

Por tanto, pueden ser utilizados como tratamiento en mujeres perimenopáusicas (en espera que llega la menopausia y con ello el cese de la sintomatología) o como tratamiento prequirúrgico de forma temporal durante 3 ó 4 meses.

Beneficios	Inconvenientes
<p>Reducción del sangrado</p> <p>Mejoría de la anemia</p> <p>Reducción del tamaño uterino y tumoral</p> <p>Facilita cirugía:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reducción tiempo quirúrgico</li> <li>• Mayor posibilidad de acceder a vía vaginal en vez de abdominal para la histerectomía</li> <li>• Menor pérdida de sangre y menor número de incisiones verticales.</li> <li>• Reducción tiempo hospitalización</li> </ul>	<p>Costes</p> <p>Efectos secundarios (síntomas menopáusicos)</p> <p>Desmineralización ósea</p> <p>No tratamiento prolongado, ni tratamiento intermitente</p> <p>La mejoría conseguida con el tratamiento desaparece al interrumpirla</p>

*Tabla 12: Beneficios e inconvenientes del tratamiento con agonistas de la GnRH*

En resumen, sus beneficios están limitados por sus efectos secundarios y su efecto temporal, y no se pueden dar de forma indefinida ni en ciclos de tratamiento repetidos.

### **Moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERMs: tamoxifeno, raloxifeno)**

Esta familia de fármacos induce cambios en los receptores de estrógenos, aunque atendiendo a la fisiopatología de los miomas se podría pensar que podrían tener efecto en los miomas no se ha demostrado que consigan reducción del tamaño del mioma, y además provocan hiperplasia endometrial.

### **Moduladores selectivos de los receptores de progesterona (SPRMs)**

Se sabía desde hace años la implicación de los estrógenos en el crecimiento de los miomas. Estudios más recientes han demostrado el papel de la progesterona y de los receptores de progesterona en la génesis y el crecimiento de los miomas. Se sabe que hay más receptores en las células de los miomas que

en el resto del miometrio y por ello cada vez está más asentada la idea del importante papel de la progesterona en el origen y crecimiento, por lo que los esfuerzos para buscar la terapia médica que consiga eliminarlos actualmente están más centrados en esta vía. Hoy día, el fármaco más estudiado, y cada vez más utilizado en la clínica es el acetato de ulipristal (AU), que pertenece a la familia de los moduladores selectivos de los receptores de progesterona (SPRMs).

Se han realizado ensayos clínicos para demostrar que la modulación de los receptores de la progesterona con fármacos como la mifepristona y el acetato de ulipristal consigue disminuir el tamaño de los miomas y aliviar la clínica que causan (Fiscella et al., 2006; Donnez et al., 2012). Comparándolo con agonistas de la GnRH, proporciona una reducción del volumen más prolongada tras suspender el tratamiento, aunque los agonistas consiguen en general mayor reducción del volumen (Islam et al., 2013).

Se continúa investigando el mecanismo de acción de estos fármacos. La expresión del gen de Kruppel-like transcription factor 11 (KLF11), un supresor tumoral, es significativamente menor en los miomas que en el miometrio adyacente. La

disregulación de KLF11 podría ser un factor clave envuelto en los miomas.

En cultivos celulares el tratamiento con SPRMs, disminuye la proliferación celular al reducir los factores de crecimiento y sus receptores, incluyendo IGF-I, EGF, TGF- $\beta$ 3, VEGF A y B. Estos tratamientos también inducen apoptosis celular a través de la activación de varias vías de muerte celular (Maruo et al., 2007).

También se ha demostrado como el SPRM Asoprisnil disminuye la expresión de PCNA mientras incrementa terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated 2'-deoxyuridine 5'-triphosphate Nick end labeling (TUNEL) en las células TUNEL positivas. Además, asoprisnil disminuye la expresión de proteína anti-apoptótica Bcl-2 mientras incrementa la caspasa-3 activa. Todos estos efectos se relacionan con una inducción de señales apoptóticas e inhibición de vías de señalización proliferativas. Además, estos cambios se han visto que ocurren en los miomas pero no en el miometrio (Ohara et al., 2007).

El último antiprogéstágeno que se ha estudiado en grandes ensayos clínicos, el acetato de ulipristal o ulipristal acetate en inglés (UPA), ha mostrado resultados prometedores en términos

de eficacia y seguridad (Donnez et al., 2012a,b). Su uso en la práctica clínica está reforzando estas premisas.

#### Mecanismos de acción del acetato de ulipristal:

La progesterona tiene un efecto dual en el crecimiento de los miomas, por un lado, estimula el crecimiento de los miomas a través de estimular el EGF and Bcl-2 y disminuir la expresión de TNF-a, mientras que también puede inhibir el crecimiento a través de disminuir la expresión de IGF-1 (Maruo et al., 2000; Khan et al., 2014).

Courtoy et al publicaron un estudio acerca de cómo podría el AU provocar esta disminución del tamaño, comparando miomas que habían sido tratados con AU con otros sin tratamiento. Se vio que hay diversidad en la respuesta al tratamiento, porque miomas de un mismo útero no responden igual al AU. La mediana para la cuantificación de células Ki-67 en los miomas tratados con UPA era baja, tendiendo a ser menor que en los miomas no tratados, pero sin resultados estadísticamente significativos (Courtoy et al., 2015). Se vio que la kinasa dependiente de ciclina tipo 2 está involucrada en la inhibición

del crecimiento de las células de los miomas tratados con AU (Goyeneche et al., 2012).

En los cultivos celulares, AU estimula la apoptosis mediada por caspasas. En el presente estudio se vio un incremento de células muertas, pero no se ha podido demostrar a través de la técnica TUNEL que sea mediado por caspasas (Courtoy et al., 2015).

Pocas células TUNEL positivas fueron detectadas en los miomas tratados con AU a largo plazo. Esto refuerza la hipótesis de un periodo limitado de muerte celular mediado por apoptosis independiente de caspasas o por una selección de células. Tras esta idea de selección de células más susceptibles de morir, las células supervivientes podrían ser resistentes a la droga, lo que justifica el menor porcentaje de células TUNEL positivas. Estas evidencias juntas indican que la muerte celular ocurre durante el tratamiento con UA y puede contribuir a la reducción del volumen durante las primeras semanas de tratamiento (Courtoy et al., 2015).

Este estudio también ha demostrado que una reducción global en la fracción de volumen de ECM en los miomas tras un tratamiento prolongado con AU en comparación con miomas no

tratados. Esto se confirmó con el incremento de la densidad celular cuando la matriz extracelular era menos abundante. El contenido en colágeno tiende a disminuir en los miomas tratados con UPA a largo plazo. Estos resultados sugieren que la reabsorción de la matriz extracelular de los miomas requiere de la administración de UA de forma repetida y a largo plazo (Courtoy et al., 2015).

En los cultivos celulares, UA estimula la expresión de metaloproteinasa de la matriz tipo 2 (MMP-2), cuya expresión es directamente regulada por la progesterona. Su expresión se encuentra aumentada en los miomas tratados con AU, de una forma tiempo dependiente, lo que sugiere una regulación de la expresión por el AU (Courtoy et al., 2015). Esto también identifica la MMP-2 como un importante mediador en la reabsorción de la matriz extracelular para reducir el volumen de los miomas.

Por tanto, este estudio demuestra que la reducción del volumen mediado por AU se debe a una serie de eventos multifactoriales y sucesivos que llevan a una tasa de proliferación baja, una estimulación transitoria de la muerte celular que no es caspasa 3 dependiente, y una dramática reducción de la matriz

extracelular, especialmente en el tratamiento a largo plazo, lo que podría ser parcialmente explicado por el incremento en la expresión de MMP-2 (Courtoy et al., 2015).

#### Efectos del acetato de ulipristal (AU):

Produce amenorrea rápidamente tras inicio del tratamiento y en un gran número de pacientes (alta tasas de amenorrea). Produce aumento de los niveles de hemoglobina, y mejora de la calidad de vida.

Reduce el tamaño de los miomas y la reducción del tamaño tumoral se mantiene durante más tiempo después de suspender el tratamiento en comparación con GnRHa.

No produce una supresión de los estrógenos por lo tanto no produce efectos secundarios de tipo síntomas menopáusicos.

Facilita la cirugía, al igual que los GnRHa al reducir el tamaño tumoral y uterino facilita el acto quirúrgico, puede evitar cicatrices grandes, la cantidad de sangrado intraoperatorio, etc...

Casi el 70% de las mujeres que toman AU presenta un efecto en el endometrio (dilatación quística), llamado “Cambios Endometriales Asociados a los moduladores del receptor de Progesterona” (traducción del inglés, progesterone receptor modulator associated endometrial changes (PAECs), y que se ha probado que es benigno y reversible, ya que desaparece 2 meses después de finalizar el tratamiento. En estudios de farmacocinética y en estudios de múltiples dosis han demostrado la seguridad del fármaco (Donnez et al., 2012a,b; Donnez and Dolmans 2016).

Beneficios	Inconvenientes
<p>Amenorrea (rápidamente tras inicio el tratamiento)</p> <p>Aumento de los niveles de hemoglobina</p> <p>Mejora de la calidad de vida</p> <p>Reducción del tamaño de los miomas que se mantiene durante más tiempo después de suspenderlo</p> <p>Facilita cirugía</p>	<p>Costes</p> <p>Dilatación quística glandular del endometrio (PAEC) que desaparece después de la interrupción del tratamiento</p>

NO supresión estrogénica, no síntomas menopáusicos	
---	--

*Tabla 13: Beneficios e inconvenientes del tratamiento con Acetato de  
Ulipristal*

Estudios que avalan su seguridad y eficacia:

Según las investigaciones existentes: 2 estudios clínicos aleatorizados, con doble enmascaramiento y de grupos paralelos en fase III llamados PEARL I y II realizados por Donnez et al y publicados en The New England Journal of Medicine en febrero de 2012, confirmaron que existe un mayor control del sangrado a los 3 meses respecto a placebo, estando la mayoría de las pacientes tratadas con acetato de ulipristal en amenorrea (80%). En el primer ensayo clínico, el sangrado uterino se controló en más de un 90% de las pacientes que recibieron un ciclo de 3 meses, y el tiempo medio para controlar el sangrado fue de 5-7 días, más corto que en el caso de los agonistas (21 días). El control del sangrado y la corrección de la anemia fue clínicamente relevante. AU ha demostrado tener un efecto sostenido (de hasta 6 meses) en mujeres que no se sometieron a cirugía tras 3 meses de tratamiento. Mientras que aquellas que tomaron GnRHa experimentaron un rápido recrecimiento de sus

miomas, cuyo tamaño alcanzaron las dimensiones previas al iniciar el tratamiento en 6 meses tras suspenderlo (Donnez et al., 2012a,b; Donnez and Dolmans 2016).

Adicionalmente, el fármaco consiguió un control del sangrado no inferior al acetato de leuprolide, estando este grupo de pacientes también en amenorrea al finalizar el tratamiento (no diferencias significativas). El acetato de ulipristal también atenuó el sangrado uterino más rápidamente que placebo y que acetato de leuprorelina de forma estadísticamente significativa. Se observó una reducción en el volumen total del mioma en la semana 13 con acetato de ulipristal superior a placebo y sin diferencias estadísticamente significativas respecto a acetato de leuprolide pero con mantenimiento de la reducción del tamaño durante un periodo significativamente más prolongado en el grupo de acetato de ulipristal respecto a acetato de triptorelina en un grupo de pacientes que finalmente no recibieron cirugía. A diferencia de los análogos, con el uso de acetato de ulipristal no hubo ningún episodio inicial de “flare-up” o incremento estrogénico, lo que supone otra ventaja en caso de menorragias.

Posteriormente se realizaron varios ensayos clínicos (entre ellos el PEARL III) para evaluar la seguridad y eficacia del uso del AU

de forma intermitente y repetida hasta un máximo de 4 ciclos de tres meses cada uno, con descansos entre ciclos. El porcentaje de pacientes que alcanzaron amenorrea después de cada uno de los ciclos de tratamiento fueron 75.8%, 84.1% 86.4% y 87.5% (después del ciclo 1, 2, 3, y 4 respectivamente). El porcentaje de mujeres con reducción del volumen de los miomas clínicamente significativo superior a un 25%, incrementó desde un 62.3% tras el primer ciclo a un 78.1% tras el cuarto, lo que supone que la prolongación del tratamiento mejora los resultados del mismo. El volumen reducido se mantuvo a los 3 meses de finalizar el tratamiento en un 58% de las pacientes (Donnez et al., 2016; Donnez et al., 2015).

<b>Resultados tratamiento prolongado, intermitente</b>		
	<b>Amenorrea</b>	<b>% Reducción del volumen desde basal</b>
Tras 1º ciclo	75.8%	38%
Tras 2º ciclo	84.1%	53.6%
Tras 3º ciclo	86.4%	60.8%
Tras 4º ciclo	87.5%	67%

*Tabla 14: Resultados del tratamiento prolongado intermitente con Acetato de Ulipristal. Tasas de amenorrea y reducción del volumen.*

(Donnez et al., 2016; Donnez et al., 2015).

En lo referente a los efectos adversos de acetato de ulipristal en general son escasos y de poca gravedad, siendo el tratamiento muy bien aceptado. En estos estudios previos se han descrito: engrosamiento endometrial (>16mm) o PAECs siendo reversibles tras la supresión del tratamiento y no deben confundirse con una hiperplasia endometrial. Se caracteriza histológicamente por ser un epitelio inactivo o débilmente proliferativo asociado a un crecimiento asimétrico del estroma y del epitelio, con producción de glándulas prominentes con dilatación quística y una mezcla de efectos epiteliales estrogénicos (mitóticos) y progestágenos (secretores). Dicho patrón se ha observado en aproximadamente el 60% de las pacientes tratadas con acetato de ulipristal durante 3 meses.

Otros efectos adversos fueron: síntomas climatéricos (sofocos) en el 24% de las pacientes (en comparación con 60.4% con acetato de triptorelina); cefalea; dolor abdominal y náuseas. Es importante remarcar que no se han notificado alteraciones en los marcadores de resorción ósea en el grupo de ulipristal y los niveles de estrógenos circulantes se mantienen durante el tratamiento dentro de los límites normales de la edad reproductiva.

La Agencia Europea del Medicamento anunció una suspensión temporal del fármaco en febrero de 2018 debido a 5 casos de daño hepático durante el tratamiento con AU (DILI, Drug Induced Liver Injury), de los cuales 4 requirieron trasplante hepático. En mayo de 2018, no se confirmó que AU fuera un potencial fármaco inductor de DILI, y se permitió continuar usando el fármaco con controles analíticos previos y durante el tratamiento. En los ensayos clínicos de Fase III aparecieron algunos aumentos transitorios y aislados de transaminasas en pocas pacientes. Además, teniendo en cuenta que solo se dieron 5 casos de fallo hepático agudo entre 765000 pacientes tratadas, se puede asumir que se trataron de raros casos de idiosincrasia. No obstante, se deben excluir a pacientes con daño hepático y solicitar analíticas previas al inicio del tratamiento y también durante el mismo. (Donnez et al., 2019; Donnez et al., 2018; Fauser et al., 2017)

A pesar de estar avalado su uso por múltiples estudios, y llevar ya 7 años en el mercado queda mucho por conocer. Los ensayos clínicos empleaban la resonancia magnética como prueba de imagen para valorar el tamaño tumoral y las características de los miomas. Es por ello que son necesarios estudios con ecografía ya que es la principal prueba de imagen que se utiliza

en ginecología debido a su gran accesibilidad, experiencia, y buena aceptación por las pacientes.

Indicaciones del acetato de ulipristal y posología:

El Acetato de Ulipristal cuenta con autorización de comercialización válida en toda la Unión Europea para el medicamento desde el año 2009.

Además, el tratamiento de los miomas es una indicación reconocida por el Ministerio de Sanidad y financiado por la Sanidad Pública de nuestro país.

Se propone como tratamiento preoperatorio de los síntomas moderados y graves de miomas uterinos. La administración es vía oral de 1 comprimido de 5 mg diariamente. El tratamiento se debe iniciar a lo largo de los 7 primeros días de menstruación y se continuará el tratamiento durante 3 meses.

Actualmente se puede prolongar el tratamiento, haciendo ciclos de 3 meses de tratamiento intercalados con 1 mes de descanso. Los períodos de retratamiento deben iniciarse durante la

primera semana de menstruación tras la finalización del período de tratamiento previo. Si se prolonga el tratamiento requiere que haya períodos de intervalos sin tratamiento.

El tratamiento repetido intermitente se ha estudiado hasta un máximo de 4 períodos de tratamiento intermitentes. (4 ciclos de 3 meses de tratamiento, que junto los descansos se llega a 15 meses)

Se consideran las siguientes indicaciones:

- Tratamiento preoperatorio, de mujeres en edad fértil con síntomas moderados a graves por miomas, durante un período de tratamiento.
- El tratamiento intermitente repetido de mujeres adultas en edad fértil que no son candidatas a cirugía y presentan miomas uterinos con síntomas moderados a graves

Otros fármacos en estudio:

### **Inhibidores de la aromatasa (anastrozol y letrozol)**

Estos fármacos bloquean la producción de estrógenos con tan sólo un día de tratamiento (sin producir efecto llamarada o flare-up). La enzima aromatasa se expresa más en miomas de las mujeres afroamericanas en comparación con las caucásicas.

Se ha visto que producen reducción del tamaño de los miomas y mejoría de los síntomas pero si su uso es prolongado producen pérdida de masa ósea.

### **Análogos de la somatostatina (lanreotide)**

Se vió que las mujeres acromegálicas tenían mayor prevalencia de miomas que la población general. Se está estudiando el papel de IGF-I y IGF-II en el inicio y progresión de los miomas, ya que expresan más receptores de IGF-I/IGF-II que el miometrio. Aun así faltan más ensayos clínicos aleatorizados

## **Cabergolina**

Consigue reducción del tamaño de los miomas de hasta un 50% tras 6 semanas de tratamiento con resultados similares a aGnRh en mejoría de síntomas

## **Gestrinona**

Este fármaco tiene acción antiestrogénica y antiprogestágena. Produce una reducción entre 32-60% del tamaño de los miomas. Tiene efectos secundarios tipo androgenización: ganancia de peso, seborrea, acné hirsutismo, ronquera, etc...

## **Vitamina D**

Como se ha explicado previamente se ha visto una implicación de la vitamina D en la patogénesis de los miomas, como por ejemplo una fuerte correlación entre bajos niveles de vitamina D y mayor severidad de los miomas. Se está estudiando su potencial uso de la administración de vitamina D como tratamiento o prevención de miomas.

## Epigallocatechin gallate (EGCG)-Extracto de té verde

Las catequinas son un grupo de bioflavonoides con efecto antioxidante y antiinflamatorio. El EGCG parece bloquear las fases de la tumorigénesis mediante modulación de señales con lo que podría ser un posible agente antimiomias.

<b>Comparación de los diferentes tratamientos médicos de los miomas</b>		
<b>Tratamiento</b>	<b>Ventajas</b>	<b>Desventajas</b>
<b>AINES</b>	Administración oral  Control del dolor y reduce sangrado  Tratamiento no hormonal	No reducen el tamaño de los miomas  Efectos secundarios gastrointestinales
<b>Ácido tranexámico</b>	Reduce la cantidad de sangrado  Tratamiento no hormonal	No reducen el tamaño de los miomas
<b>Anticonceptivos orales</b>	Administración oral	No reducen el tamaño de los miomas

		Sangrado inconsistente
<b>Progesterona</b>	Administración oral	No reduce el tamaño de los miomas  Sangrado inconsistente
<b>DIU-LNG</b>	Efecto prolongado  Buen control del sangrado. Alto % de amenorrea  Contraceptivo	No reduce el tamaño de los miomas  Riesgo de expulsión. Contraindicado si miomas submucosas que distorsionan cavidad endometrial
<b>GnRHa</b>	1 administración mensual  Reduce el tamaño de los miomas	Costes  Medicación inyectable  Crecimiento de los miomas tras cese

	Buen control del sangrado Facilita cirugía	Efecto flare up Efectos secundarios Tratamiento máximo 6 meses por efectos secundarios
<b>Acetato de Ulipristal</b>	Administración oral Rápido y buen control del sangrado Reducción mantenida del tamaño de los miomas Tratamiento prolongable hasta 15 meses Facilita cirugía	Costes PAECs Controles hepáticos por riesgo de DILI

*Tabla 15: Comparación de los diferentes tratamientos médicos de los miomas (Donnez et al., 2019; De la cruz et al., 2017)*

En resumen, los anticonceptivos, la progesterona y el DIU de LNG se pueden utilizar fuera de sus reales indicaciones como tratamiento para los sangrados por miomas, pero realmente no

están indicados porque los miomas son sensibles a la progesterona. Los aGnRH no se pueden utilizar durante más de 3-6 meses debido a sus efectos secundarios. El control del sangrado se consigue más rápidamente con acetato de ulipristal y su acción sobre el tamaño de los miomas es más sostenida tras suspender el tratamiento.

### **1.5.3 Tratamientos intervencionistas**

En este apartado vamos a hacer un breve resumen de los tratamientos intervenciones por dejar contextualizado todo el abordaje de los miomas, pero sin profundizar el tema puesto que el estudio de la presente tesis se centra en un tratamiento médico. A día de hoy el único tratamiento efectivo para eliminar los miomas es la cirugía, bien mediante su extirpación, miomectomía, o mediante la histerectomía. A parte de que son tratamientos que conllevan posibles complicaciones, suponen un impacto en los costes directos e indirectos de los sistemas de salud.

## Histerectomía

Es la única cura definitiva porque al extirpar el útero, quitamos los miomas y también el riesgo de recidiva. Supone la pérdida de la fertilidad y por tanto se relega a casos con deseos genésicos cumplidos. Resulta en una resolución de los síntomas y una mejoría de la calidad de vida. Aunque es el tratamiento más invasivo es el más eficaz.

En general la histerectomía vaginal es la vía preferida para extirpar el útero, porque es la que ofrece más ventajas (menor tiempo quirúrgico, menor pérdida sanguínea, menor tiempo de hospitalización...), pero en el caso de úteros miomatosos no siempre es posible debido al tamaño de la pieza. Otras alternativas son vía abdominal (las más frecuente en úteros o miomas grandes) o vía laparoscópica, que ofrece los beneficios de la cirugía mínimamente invasiva pero que requiere de la morcelación de la pieza para ser extraída, lo cual desde la alerta de la FDA (Food and Drug administration) debe hacerse cuando no haya sospecha de malignidad, a poder ser intrabolsa (endobag) y bajo consentimiento de la paciente. (De la cruz et al., 2017; Pérez López et al., 2014)

## **Miomectomía**

Consiste en la extirpación de los miomas con conservación del útero, es resolutive, pero con el riesgo de que aparezcan nuevos miomas. Se estima que alrededor del 15 al 33% de los miomas reaparecen tras una miomectomía, y que en torno un 10% de las pacientes operadas tuvieron también una histerectomía en los siguientes 10 años.

La vía histeroscópica es la vía de abordaje preferida para miomas submucosos, sobre todo si son menores a 3cm y con más de un 50% del tumor intracavitario.

La laparoscopia sería recomendable para miomas intramurales y subserosos, ofreciendo las ventajas de la cirugía mínima invasiva, pero con ciertas limitaciones; no se aconseja en miomas de más de 10-12cm, o si hay más de 4 miomas en diferentes sitios con lo que requeriría más incisiones. Supone una mayor dificultad técnica y un mayor tiempo quirúrgico; además de utilizar técnicas para extracción de los miomas como morcelación, couring (trocear el mioma tras abocarlo a un puerto de laparoscopia), o colpotomía.(De la cruz et al., 2017; Pérez López et al., 2014).

La miomectomía vía laparotómica sigue siendo empleada debido al tamaño que a veces presentan los miomas, o debido a que son úteros muy miomatosos.

Tanto en la histerectomía como en la miomectomía, se pueden beneficiar del tratamiento previo con acetato de ulipristal, para reducir el tamaño de los miomas y con ello posibilitar el acceso laparoscópico o vaginal, así como de realizar incisiones menores o Pfannestiel, en vez de incisiones medias verticales.

### **Embolización de las arterias uterinas**

Se realiza mediante técnicas de radiología intervencionista y se taponan una o ambas arterias uterinas. Es una alternativa para aquellas mujeres que desean preservar el útero o cuando no pueden acceder a la cirugía por comorbilidades. En comparación con la histerectomía o miomectomía la embolización supone un menor tiempo de hospitalización de baja laboral y de riesgo de transfusión (Gupta et al., 2014). A largo plazo el 20-33% requieren reintervención. Hay controversias acerca del efecto sobre la fertilidad posterior. En España no es una técnica muy extendida (De la cruz et al., 2017; Pérez López et al., 2014)

## **Miolisis**

Se trata de técnicas mínimamente invasivas en las que se destruyen los miomas a través de la aplicación de energía, bien sea calor, laser o la más estudiada en los últimos años mediante resonancia magnética guiada (MRgFUS, Magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery). En estudios comparativos con histerectomía, se obtuvieron similares resultados en la mejora en la calidad de vida, con menor complicaciones para el grupo de miolisis. (De la Cruz et al., 2017; Pérez López et al., 2014)

## **2. METODOLOGÍA**

### **2.1 Hipótesis y Objetivos**

#### **2.1.1 Hipótesis de trabajo**

Respecto a nuestra hipótesis de trabajo, ésta se basa en que a día de hoy se sabe que el acetato de ulipristal es un tratamiento efectivo para los miomas uterinos sintomáticos, consiguiendo controlar el sangrado y aportando beneficios como reducción del tamaño tumoral, pero no se conoce con exactitud cuánto se reducen los miomas, cuáles se afectan más, o si hay algún factor que nos puede ayudar a identificar qué miomas responden mejor al tratamiento.

En nuestro proyecto de investigación nos plantamos las siguientes hipótesis:

1. El tratamiento médico de los miomas con acetato de ulipristal supondrá una reducción del volumen de los

miomas que evidenciaremos con ecografía 3D tras 4 ciclos de tratamiento.

2. El grado de reducción de volumen de los miomas dependerá de la localización de los mismos (submucoso, intramural o subseroso) siguiendo la clasificación de la FIGO.
3. El grado de reducción de volumen de los miomas dependerá del tamaño de los mismos al inicio del tratamiento. Los miomas más grandes experimentarán mayor reducción en su volumen.
4. Existirá una reducción de la vascularización de los miomas tras el tratamiento evidenciada por angiografía 3D.
5. La reducción del tamaño de los miomas dependerá de la cantidad de vascularización del mioma antes de iniciar el tratamiento. Los miomas con mayor cantidad de vascularización tendrán una mayor reducción de su volumen tras el tratamiento.

6. Los cambios en la vascularización de los miomas dependerán tanto del tamaño inicial como de su vascularización y su localización.

### **2.1.2 Objetivos**

El **objetivo principal** de esta tesis doctoral es valorar si hay características ecográficas en los miomas que nos pueden servir como predictores de la respuesta al tratamiento con acetato de ulipristal.

Además de este objetivo principal, tenemos una serie de **objetivos secundarios**:

1. Identificar qué parámetro/s ecográfico/s valorados según la declaración MUSA son útiles para evaluar la eficacia del tratamiento, y con ello saber si sirven para seleccionar a las paciente candidatas a tomar el fármaco.
2. Cuantificar el grado de reducción del volumen tumoral de los miomas con ecografía 3D tras el tratamiento con acetato de ulipristal. Valorar los cambios en el volumen

tumoral a lo largo del tratamiento. Ver cuándo se produce la mayor reducción de tamaño y cuánto se consigue reducir

3. Ver si la reducción del volumen tumoral de los miomas depende del tamaño del mioma al inicio del tratamiento.
4. Estudiar si la reducción del volumen tumoral de los miomas depende de la vascularización del mioma al inicio del tratamiento
5. Valorar si la reducción del volumen tumoral de los miomas depende del tipo de mioma según su localización (submucoso, intramural o subseroso, según la clasificación actual de la FIGO) al inicio del tratamiento.
6. Estudiar los cambios en la vascularización intratumoral de los miomas tratados con AU mediante angiografía tridimensional.
7. Observar los cambios en los índices de vascularización a lo largo del tratamiento

No solo pretendemos saber si el fármaco es realmente efectivo, lo cual ya ha sido demostrado, sino poder identificar qué tipo de miomas se benefician más de este tratamiento y con ello quizás poder seleccionar a las pacientes idóneas a tomarlo, para evitar así tratamientos y costes innecesarios.

Además, este estudio podría servir de base para otros nuevos, como por ejemplo profundizar en el estudio de las características ecográficas de los miomas tras tratamientos prolongados con acetato de ulipristal y realizar estudios con mayor muestra poblacional y por tanto con mayor fiabilidad de los resultados.

### **2.1.3 Razones e interés científico médico del tema de investigación propuesto:**

El acetato de ulipristal es un nuevo fármaco de relativa reciente aprobación para su comercialización a nivel de la Unión Europea. En el inicio de nuestro estudio de investigación eran escasos los estudios que habían publicados acerca de este fármaco y la mayoría centrados en su eficacia y seguridad. El fármaco tuvo una gran y rápida aceptación entre los profesionales y las pacientes, tanto por la necesidad de tener un tratamiento

médico efectivo para el tratamiento de los miomas como por la eficacia y buena aceptación que en principio parecía tener el fármaco. y que por ello sería conveniente tener mayor conocimiento sobre el mismo.

Como ya hemos explicado anteriormente, los miomas son una patología muy frecuente con muchas opciones terapéuticas, pero pocas de ellas son realmente efectivas a excepción de la cirugía. El acetato de ulipristal según los estudios publicados parece ser un fármaco efectivo para la preparación prequirúrgica de las pacientes, y que tal vez en un futuro pueda servir para controlar los síntomas de los miomas sin necesidad de intervención quirúrgica.

Por ello sería útil disponer de mayor información sobre su utilidad y sobre el comportamiento de los miomas al tratarlos con este fármaco, para que luego se pudiese extrapolar esta información a la práctica clínica habitual.

Es muy importante demostrar si la ecografía es realmente útil para valorar los miomas bajo este tratamiento, ya que es la principal prueba de imagen empleada por los ginecólogos, la más coste efectiva y más accesible, pero hoy por hoy no hay estudios al respecto. En los estudios en los que se demostró su

eficacia y seguridad la prueba de imagen utilizada para estudiar los miomas fue la resonancia magnética (Estudios PEARL). La resonancia, aunque es eficaz para el estudio de los miomas tiene un coste mucho mayor y es menos accesible ya que presenta lista de espera, requiere una cita adicional, desplazamiento de la paciente... Por ello es importante saber si la reducción del tamaño de los miomas objetivado en estos estudios también ocurre en los controles realizados por ecografía, además de poder conocer qué cambios ecográficos provoca el AU en los miomas.

Hasta el momento se prescribe el fármaco ante miomas uterinos sintomáticos, sobre todo con sangrado menstrual abundante, sin seleccionar a las pacientes en función del tipo de mioma, de la clínica predominante o el tamaño. Sería muy interesante conocer qué miomas o pacientes se van a beneficiar más de su uso o en quienes va a tener poco o ningún efecto. A pesar de que es un fármaco que ha demostrado seguridad, no deja de ser un tratamiento caro, a veces muy prolongado en el tiempo (hasta 15 meses) que requiere una toma diaria. En la medicina actual la tendencia es personalizar los tratamientos lo máximo posible para conseguir una óptima coste-eficiencia, seguridad y satisfacción por las pacientes.

En nuestro estudio hacemos un examen ultrasónico muy extenso, evaluando todos los ítems que recomienda en la declaración MUSA, con lo que pretendemos que además de obtener resultados, que puedan ser comparativos si se precisa en un futuro con otros estudios, ya que con este tipo de evaluación es más objetivo, sistemático y comparable.

Por todo lo expuesto, los resultados obtenidos pueden tener un gran grado de traslacionalidad a la práctica clínica diaria.

## 2.2 Material y métodos

Para intentar dar respuesta a las hipótesis planteadas e intentar alcanzar los objetivos propuestos se planteó un estudio prospectivo donde se evalúen los cambios ecográficos en las pacientes con miomas uterinos sintomáticos usuarias de acetato de ulipristal (AU) mediante controles ecográficos (ecografía 2D/3D y angiografía Doppler) previo inicio del tratamiento y al finalizar cada uno de los 4 ciclos de tratamiento (es decir, antes de iniciarlo, durante y al finalizarlo).

Se estudió a cada una de las paciente siguiendo la misma metodología antes de iniciar el tratamiento y al finalizar cada uno de los cuatro ciclos. Se recogieron los datos, y tras su procesamiento se espera conocer si la ecografía es una prueba de imagen útil para valorar el efecto del acetato de ulipristal como tratamiento de los miomas y conocer cuáles son los cambios en sus características ecográficas.

### **Tipo de estudio:**

Estudio observacional prospectivo longitudinal, unicentro.

**Lugar de ejecución:**

Hospital Clínico Universitario de Valencia. Servicio de Obstetricia y Ginecología.

**Población de estudio, criterios de inclusión y exclusión**

Nuestra población de estudio han sido mujeres adultas con síntomas moderados y graves por miomas uterinos, candidatas a tratamiento quirúrgico y que eran susceptibles de llevar tratamiento médico preoperatorio con acetato de ulipristal.

Tras la aparición de la modalidad de tratamiento intermitente crónico (4 ciclos de 3 meses, con periodos de descanso de un mes entre ciclos), se decidió realizar el estudio con este tipo de tratamiento para valorar el efecto con tratamiento a más largo plazo.

Se estudiaron y se incluyeron en el estudio los miomas de tipo 3, 4, 5 y 6 de la FIGO, ya que son los que tienen un manejo similar. Los miomas tipo 0 a 2 suelen tratarse con histeroscopia con o sin tratamiento médico previo. Los miomas de tipo 7 de la FIGO aparte de ser poco sintomáticos suelen tener un tratamiento quirúrgico sencillo mediante sección del pedículo. Los miomas

más difíciles de tratar son los de tipo 3 a 6 ya que no son accesibles vías histeroscópica y por cirugía abierta o laparoscópica son los más complicados, es por ello que son los más interesantes para estudiar porque son los que más sentido tiene tratar con un fármaco.

Se seleccionaron mujeres atendidas en las consultas externas de Ginecología del Hospital Clínico Universitario de Valencia a quienes su especialista había decidido que por las características de sus miomas uterinos y su clínica debían llevar tratamiento con acetato de ulipristal como tratamiento médico o preoperatorio antes de realizarles la cirugía.

### Criterios de inclusión

Por lo anteriormente citado, los criterios de inclusión serían:

- Mujeres adultas en edad reproductiva (mayores de 18 años-premenopausia).
- Miomas uterinos sintomáticos: sangrado menstrual abundante o prolongado, anemia, dolor o presión pélvica, trastornos reproductivos...

- Indicación quirúrgica de los miomas por su sintomatología o paciente que desean demorar la cirugía o no candidatas a cirugía.
- Uno o varios miomas pero del tipo 3, 4, 5 y 6 de la FIGO.

### Criterios de exclusión

No podrán participar en el estudio aquellas pacientes que presenten contraindicación para tomar acetato de ulipristal:

- Pacientes con hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes (Celulosa microcristalina, manitol, croscarmelosa sódica, talco, estearato de magnesio).
- Mujeres embarazadas y durante la lactancia.
- Pacientes con sangrado genital de etiología desconocida o debido a causas distintas a los miomas uterino.
- Pacientes con cáncer uterino, cervical, ovárico o de mama.
- Pacientes con trastornos hepáticos subyacentes (nueva contraindicación añadida en 2018)

- Se excluirán aquellas pacientes malas cumplidoras: pacientes que no asistan a las visitas para controles ecográficos o suspenda tratamiento antes de finalizar el 4º ciclo.

## **Diseño del estudio**

La muestra para el estudio se obtuvo de las consultas externas de ginecología del Hospital Clínico Universitario de Valencia. Aquellas mujeres que por su clínica cumplan los requisitos para ser tratadas con acetato de ulipristal previamente a la cirugía se les ofrecía la posibilidad de participar en el estudio. En este momento se les informaba del tipo de estudio y en qué consistirá su participación, y se les entregaba una hoja informativa junto con el consentimiento informado. Previo inicio del reclutamiento, se redactó el proyecto del estudio y se obtuvo la aprobación del comité de ética del Hospital Clínico (informe favorable del 26 de Marzo de 2015). El período de inclusión de pacientes al estudio fue desde Abril de 2015 a Junio de 2017, con seguimiento de los casos hasta finalizar el último ciclo tratamiento y último estudio ecográfico.

Si aceptaba, se le remitía a la consulta de ecografías para conocer al Dr. Raga o Dr. Pascual, quienes se encargaban de realizar las ecografías y procesar las imágenes, recoger los datos, así como pautar los próximos controles. Los ginecólogos que atendían a las pacientes en las consultas de Ginecología son diferentes que los que realizábamos las ecografías, y los primeros no participan en el estudio evitando así el sesgo de selección de pacientes.

Tras esto, las pacientes que aceptaban se les citaba para realizarles el estudio ecográfico previo a iniciar el tratamiento.

Tanto en el estudio pretratamiento como en los siguientes se realizaba la misma exploración tomando las mismas medidas y valorando las mismas características. El estudio que se realizaba era valorar cada uno de los parámetros que aconseja The International Society of Ultrasound in Obstetrics & Gynecology (ISUOG) en su documento de consenso “Terms, definitions and measurements to describe sonographic features of myometrium and uterine masses: a consensus opinion from the Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) group de Van den Bosch T, et al. publicado en Ultrasound in

Obstetrics & Gynecology en septiembre de 2015 y que aparecen explicados y en la tabla en la introducción de esta tesis.

A cada una de las pacientes y en cada una de sus visitas se realizó un estudio ecográfico 2D y 3D con software VOCAL (Virtual Organ Computer-aided AnaLysis) y Doppler tridimensional (3D) con ecógrafos de última generación, modelos Voluson 730 o Voluson E10, todos de la firma General Electric; ecógrafos disponibles en el Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Clínico de Valencia.



*Figura 27: Ecógrafo Voluson E10, General Electric Healthcare*

Se tomaban las medidas del útero, en los tres planos del espacio (longitudinal, anteroposterior y transversal) y las características como ecogenicidad general o asimetría de paredes miométricas mediante ecografía 2D.

Posteriormente mediante VOCAL se realizaba el cálculo del volumen de cada uno de los miomas. El contorno de los miomas era dibujado manualmente en seis planos consecutivos empezando en el plano A, con 30º de rotación. Se estudiaron y se incluyeron en el estudio los miomas de tipo 3, 4, 5 y 6 de la FIGO, ya que son los que tienen un manejo similar (no son accesibles vía histeroscópica y la miomectomía laparotómica o laparoscópica son más complicadas) son los más interesantes para estudiar y tiene más sentido tratar con un fármaco.

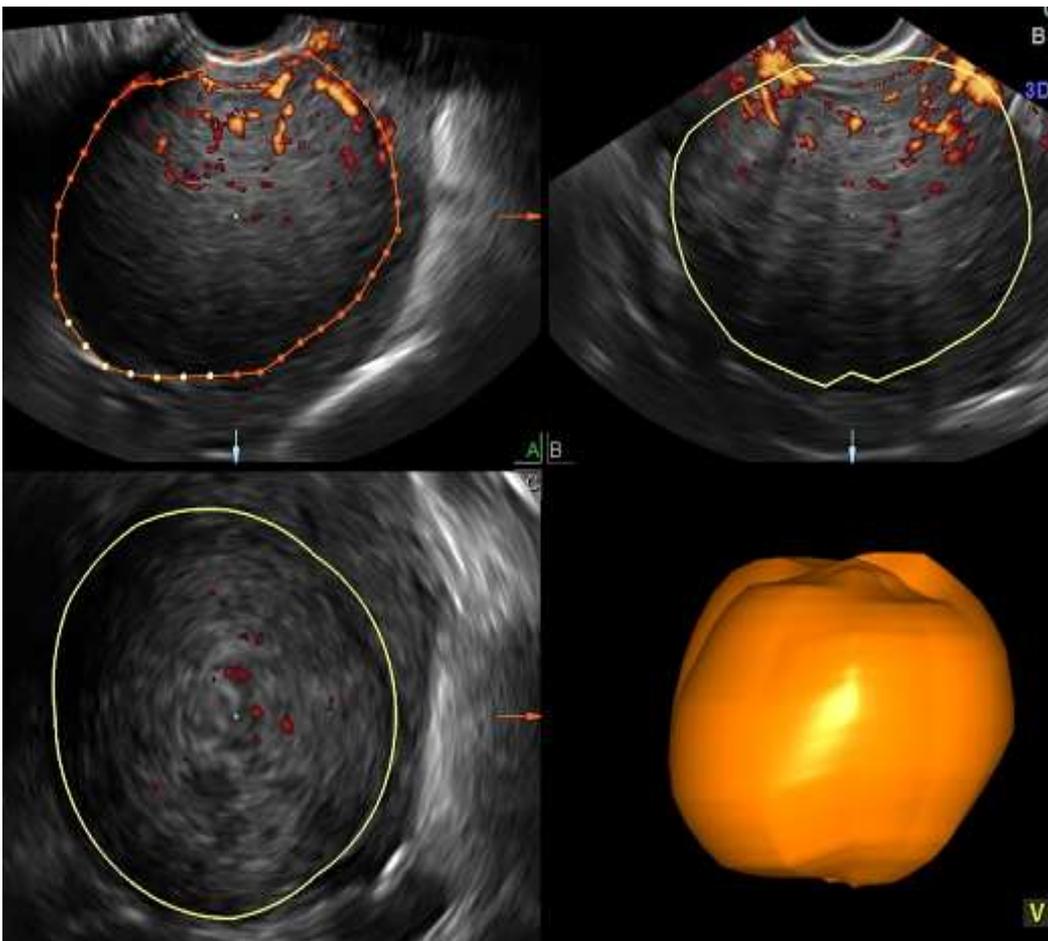
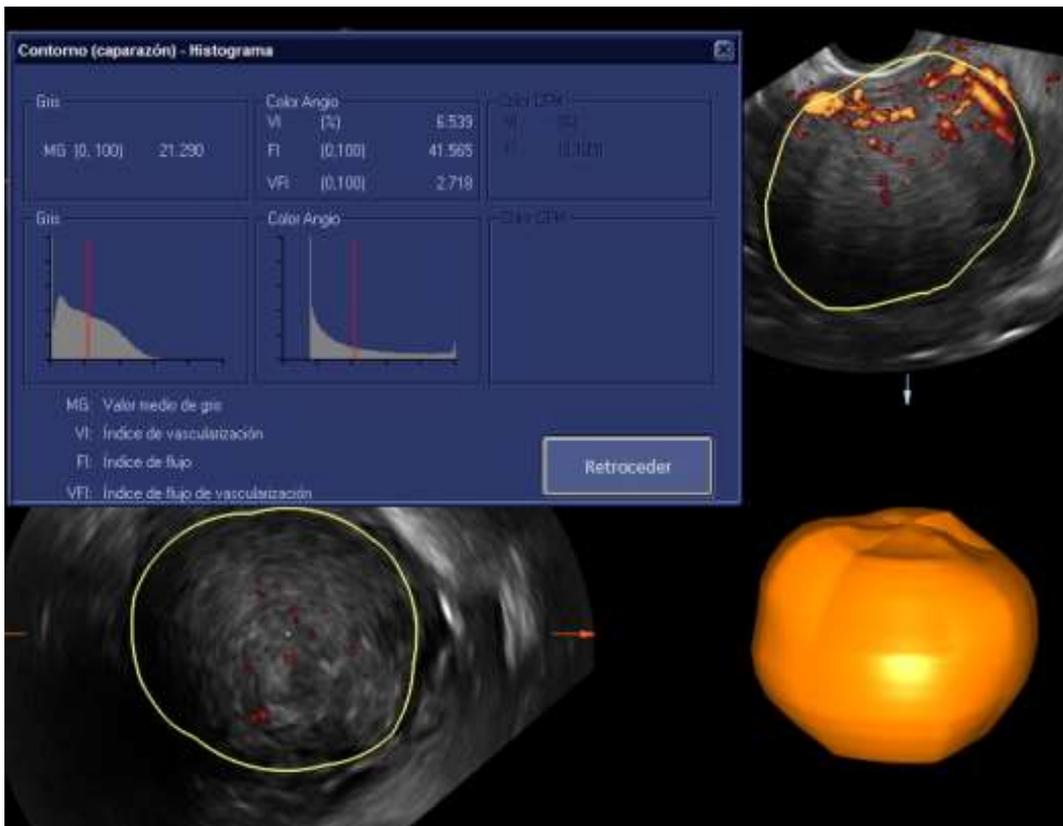


Figura 28: *Ejemplo del cálculo mediante VOCAL del volumen de un mioma*

VOCAL también se utilizó para calcular automáticamente los índices de vascularización 3D power Doppler en todo el volumen del mioma: vascularization index (VI), flow index (FI) and vascularization flow index (VFI). Todas las mediciones se hicieron con los mismos ajustes en el ecógrafo (PRF, pulse repetition frequency, 1.0kHz; ganancia del 50%; frame 10). Para obviar las limitaciones de los índices de vasculización power Doppler se realizaron las ecografías bajo los mismos ajustes del ecógrafo y por el mismo ginecólogo.



*Figura 29: Ejemplos del cálculo de los índices de vascularización en un mioma (VI, FI, VFI), mediante VOCAL.*

En cada sesión de estudio rellenábamos una ficha evaluando cada uno de los parámetros del documento de consenso MUSA. Tras la sesión la ficha de recogida de datos se guardaba en un archivo y en las siguientes visitas se cumplimentaba una nueva, para evitar saber los resultados de las visitas previas.

Tras la ecografía basal, el tratamiento se iniciaba en la primera semana del ciclo menstrual (primeros 7 días) y consistía en la toma de un comprimido de 5mg de acetato de ulipristal vía oral una vez al día, pudiéndose asociar con 80mg de hierro vía oral si la paciente lo necesitaba por presentar anemia o con analgésicos si tenían dolor. La paciente debía mantener el tratamiento durante 12 semanas y después interrumpirlo, iniciando un periodo de descanso, a lo largo del cual tenía la menstruación.

Entre la semana 12 (fin del tratamiento) y 14 se citaba de nuevo a la paciente, donde se hará un control sobre el tratamiento y se repetirá las mediciones ecográficas previamente citadas y en las mismas condiciones. Con la siguiente menstruación debía iniciar de nuevo el tratamiento y mantenerlo durante 12 semanas ó 3 meses más.

El procedimiento de estudio se repetía tras finalizar cada uno de los ciclos de tratamiento, siendo 4 en total los ciclos de tratamiento administrados (1 ciclo de tratamiento son 12 semanas).

Se excluyeron del estudio aquellas pacientes que suspendían el tratamiento antes de finalizar los 4 ciclos de tratamiento o no cumplían los plazos citados.

Las imágenes ecográficas se guardaban en el disco duro del ecógrafo. Posteriormente a la visita se procesaban las imágenes 3D para calcular los volúmenes. Las mediciones y otros parámetros ecográficos se anotaban en una ficha de la paciente.

Al finalizar tratamiento completo de cada paciente se introducirán sus datos en una hoja de cálculo EXCEL, que era la base de datos del estudio.

Al finalizar la recogida de casos se procedió al procesamiento mediante software de analítica predictivo R.

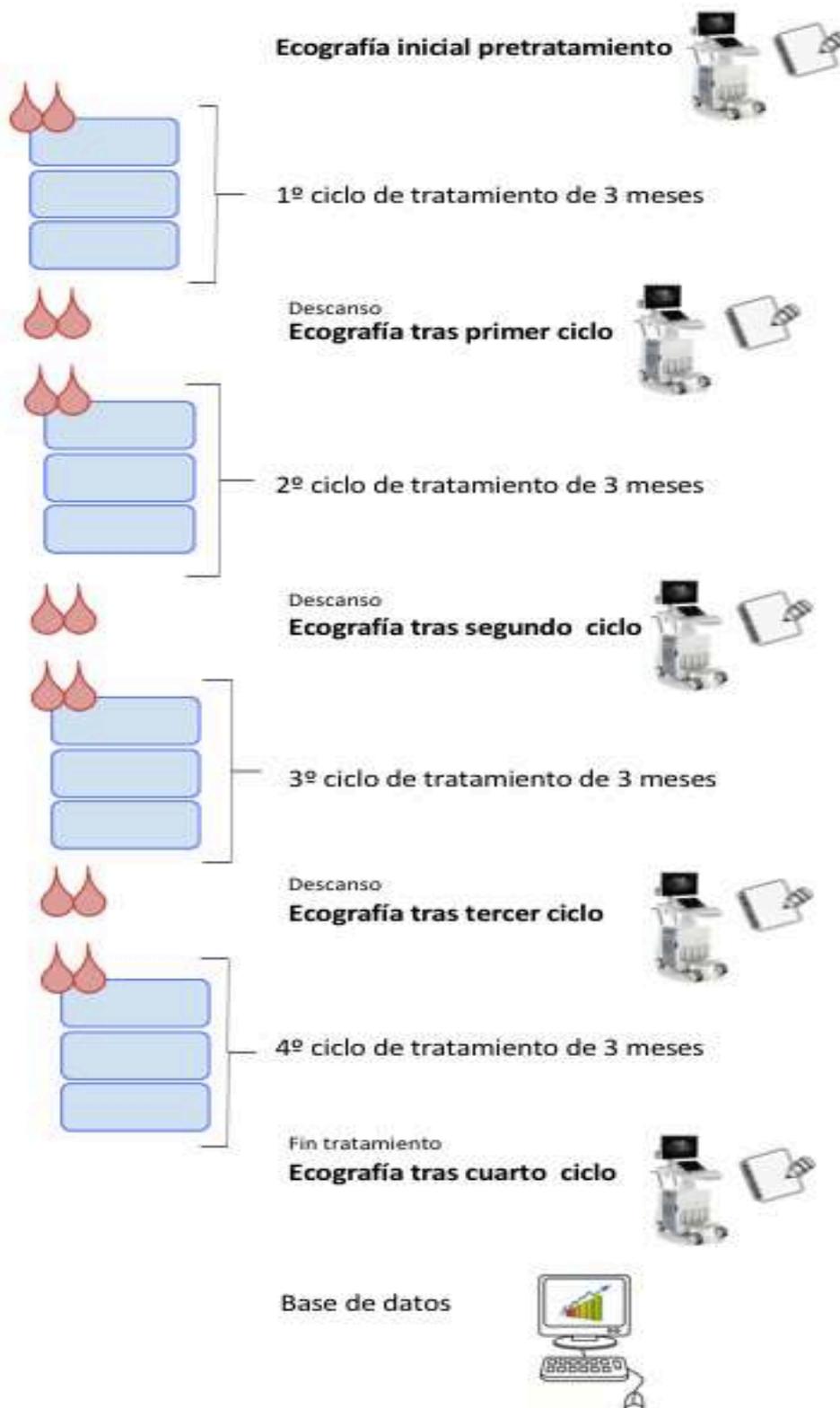


Figura 30: Esquema del diseño del estudio. Método de estudio de los casos

## **Medios**

Como se ha explicado nuestra población de estudio se seleccionaron entre las mujeres atendidas en las consultas externas de Ginecología del Hospital Clínico a quienes su especialista había decidido que por las características de sus miomas uterinos y su clínica deban llevar tratamiento con acetato de ulipristal como tratamiento médico o preoperatorio antes de realizarles la cirugía.

A las pacientes participantes en el estudio se les realizó un Estudio ecográfico/Doppler tridimensional antes de iniciar tratamiento con acetato de ulipristal y de nuevo al finalizar cada uno de los ciclos de tratamiento.

Para ello se requería de un ecógrafo de última generación como los modelos: Voluson 730 o Voluson E10, ambos de General Electric con presets VOCAL, 3D. Disponíamos de ambos ecógrafos en las consultas externas del Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Clínico de Valencia.

El fármaco administrado, Acetato de Ulipristal, se trata de un medicamento financiado en el sistema público de salud.

Por lo tanto, para el presente estudio no se requirió de financiación específica para poder llevarlo a cabo.



## 3. RESULTADOS

### 3.1 Análisis estadístico

El estudio estadístico ha consistido en analizar si alguna de las mediciones o variables tomadas antes del análisis puede anticipar mejores o peores resultados a su finalización.

Utilizamos R como software de análisis estadístico. R es un lenguaje y entorno de programación, cuya característica principal es que forma un entorno de análisis estadístico para la manipulación de datos, su cálculo y la creación de gráficos. R es el software más usado en la comunidad científica ya que tiene la ventaja de que es de uso libre.

Para realizar el cálculo del tamaño muestral, y estimar la cantidad de pacientes necesarias a estudiar se utilizó el software R y se comprobó con la aplicación web GRANMO (calculadora del tamaño muestral). Se obtuvo el tamaño muestral para valorar diferencias entre medias apareadas (repetidas en un

grupo), es decir, para un un estudio de medias apareadas repetidas en un mismo grupo.

Para medir el resultado del tratamiento consideraremos dos variables objetivo, una obtenida a partir de las características del mioma y otra utilizando datos de su vascularización. Las dos variables son, el % de reducción del tamaño del mioma ( $Size_{var}$ ) y el % de reducción del índice de flujo de vascularización del mioma ( $VFI_{var}$ ) entre el momento inicial y al final del estudio.

$$Size_{var} = \left(1 - \frac{Size_4}{Size_0}\right) * 100 \qquad VFI_{var} = \left(1 - \frac{VFI_4}{VFI_0}\right) * 100$$

siendo  $Size_0$  y  $VFI_0$  las medidas al inicio del estudio y  $Size_4$  y  $VFI_4$  tras el 4º ciclo de este.

De todos los casos analizados en el estudio, el correspondiente a la segunda paciente se comporta de forma anómala ya que es el único que no disminuye su tamaño, produciéndose un incremento muy significativo en su tamaño (>46%). Por esta

razón y considerando que únicamente es un caso de los 47 disponibles, hemos excluido este caso de este análisis.<sup>1</sup>

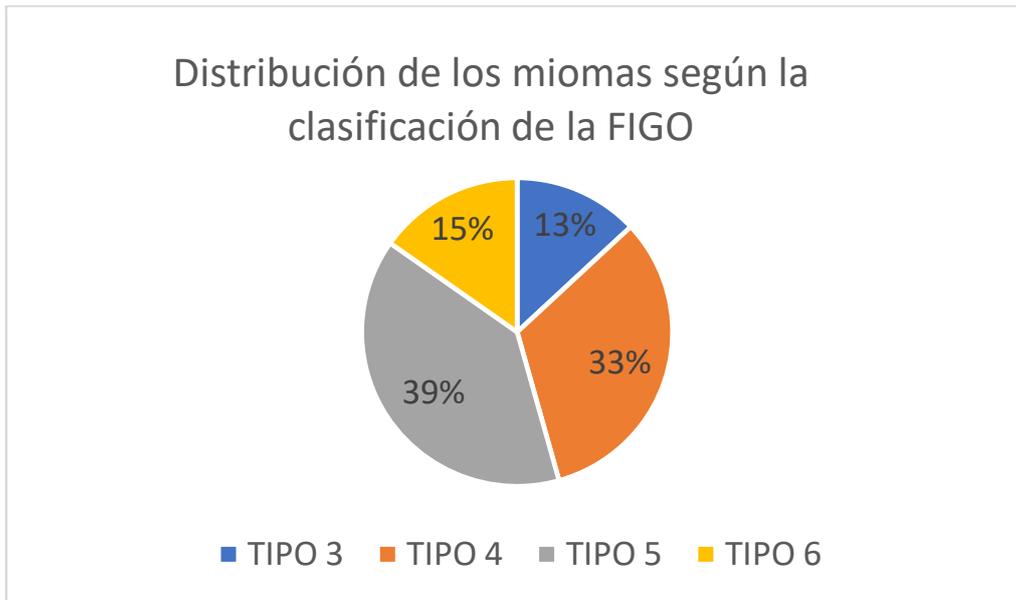
### **3.2 Análisis de los datos de pacientes**

Al final del estudio conforman la muestra un total 24 pacientes, que fueron 100% cumplidoras, es decir solo hemos incluido en el estudio las pacientes que finalizaron todos los ciclos de tratamiento, tomaban correctamente el fármaco y que asistieron a las citas según se programaron.

El sumatorio de miomas supone un total de 47 miomas, pero en el estudio estadístico se han incluido las mediciones de 46 de ellos, porque se excluyó una paciente que experimentó crecimiento del mioma durante el tratamiento<sup>1</sup>. Había 6 miomas de tipo 3 de la FIGO, 15 miomas de tipo 4 de la FIGO, 18 de tipo 5 y 7 de tipo 6. La media de edad es 44 años, siendo la paciente más joven de 36 años y la mayor de 48 años.

---

<sup>1</sup> Se ha procesado la muestra con todos los casos y las conclusiones son similares y no hubieran cambiado el resultado del estudio.



*Figura 31: Distribución de los miomas según la clasificación de la FIGO*

En la tabla 16 se describen las diferentes variables del estudio.

Descripción de las mediciones de las pacientes del estudio			según ColorScore.		
Características pacientes		Total de la muestra	ColorScore Mínimo, n = 9	ColorScore Moderado, n = 22	ColorScore Abundante, n = 15
Edad, media ± SD		44,48 ± 3	44,56 ± 3,5	44,68 ± 2,8	44,13 ± 3,2
Diam. longitudinal, media ± SD *		8 ± 0,93	8,22 ± 1,1	8,1 ± 0,85	7,71 ± 0,91
Diam. anteroposterior, media ± SD *		5,65 ± 1,21	6 ± 0,87	5,65 ± 1,18	5,43 ± 1,45
Diam. trasversos, media ± SD *		5 ± 1,31	5,11 ± 1,27	5,05 ± 1,36	4,86 ± 1,35
Longitud total utero, media ± SD		20,54 ± 2,15	20,9 ± 2,1	20,5 ± 2,2	20,4 ± 2,2

Paredes miometriales, n(%)					
	asimétricas	46(100)	9(100)	22(100)	15(100)
Ecogenicidad general, n(%)					
	homogénea	46(100)	9(100)	22(100)	15(100)
<b>Caraterísticas mioma</b>					
Lesiones miometriales					
	Bien definidas	46(100)	9(100)	22(100)	15(100)
Localización, n(%)					
	anterior	13(28,3)	3 (33,3)	8 (36,4)	2 (13,3)
	fúndico	9(19,6)	0 (0)	6 (27,3)	3 (20)
	global	1(2,2)	0 (0)	0 (0)	1 (6,7)
	lateral izquierdo	5(10,9)	2 (22,2)	1 (4,5)	2 (13,3)
	posterior	12(26,1)	3 (33,3)	5 (22,7)	4 (26,7)
	lateral derecho	6(13)	1 (11,1)	2 (9,1)	3 (20)
Clasificación FIGO					
	3	6 (13,04)	3	2	1
	4	15 (32,6)	3	7	5
	5	18 (39,13)	1	11	6
	6	7 (15,21)	2	2	3
Tamaño (cc), media $\pm$ SD		116,89 $\pm$ 81,98	49,41 $\pm$ 28,7	119,34 $\pm$ 77,5	153,8 $\pm$ 87,8
Margen externo-libre, media $\pm$ SD		2,76 $\pm$ 1,37	3,22 $\pm$ 2,1	2,86 $\pm$ 1	2,33 $\pm$ 1,3
Margen interno-libre, media $\pm$ SD		3,57 $\pm$ 1,17	3,33 $\pm$ 1,12	3,64 $\pm$ 1,29	3,6 $\pm$ 1,06
Ecogenicidad, n(%)					
	hipoecogénica	5(10,9)	3 (33,3)	1 (4,5)	1 (6,7)
	isoecogénica	38(82,6)	6 (66,7)	20 (90,9)	12 (80)
	hiperecogénica	3(6,5)	0 (0)	1 (4,5)	2 (13,3)
Contorno, n(%)					
	hipoecogénico	4(8,7)	2 (22,2)	2 (9,1)	0 (0)

	mal definido	1(2,2)	0 (0)	0 (0)	1 (6,7)
	hiperecogénico	41(89,1)	7 (77,8)	20 (90,9)	14 (93,3)
Forma, n(%)					
	Redondeada	46(100)	9(100)	22(100)	15(100)
Sobra acústica, n(%) *					
borde	moderado	11(33,3)	1 (20)	5 (31,3)	5 (41,7)
	leve	22(66,7)	4 (80)	11 (68,8)	7 (58,3)
	intensa				
<b>Vascularización</b>					
Localización de los vasos, n(%)					
	Circunferencial	10(21,7)	8 (88,9)	2 (9,1)	0 (0)
	Circunferencial e intralesional	36(78,3)	1 (11,1)	20 (90,9)	15 (100)
Área de vascularización, n(%) *					
no uniforme		5(13,5)	0 (0)	1 (5)	4 (26,7)
	áreas con disminución	1	0	0 (0)	1
	áreas con aumento	3	0	2 (0)	3
uniforme		27(73)	2 (100)	19 (95)	6 (40)
Número de vasos, n(%)					
	múltiples	37(80,4)	2 (22,2)	20 (90,9)	15 (100)
	único	9(19,6)	7 (77,8)	2 (9,1)	0 (0)
Tamaño de los vasos, n(%) *					
	grandes e iguales	32(76,2)	0 (0)	18 (85,7)	14 (93,3)
	pequeños e iguales	9(21,4)	6 (100)	3 (14,3)	0 (0)
	desiguales	1(2,4)	0 (0)	0 (0)	1 (6,7)
Ramificación de los vasos, n(%) *					
	irregular	7(16,3)	0 (0)	0 (0)	7 (46,7)
	no ramificación	13(30,2)	9 (100)	3 (15,8)	1 (6,7)
	regular	23(53,5)	0 (0)	16 (84,2)	7 (46,7)

Dirección de los vasos, n(%) *					
	no consta	32(76,2)(0)	1 (50)	7 (35)	8 (53,3)
	no perpendicular	9(21,4)(0)	1 (50)	1 (5)	1 (6,7)
	perpendicular	1(2,4)(0)	0 (0)	12 (60)	6 (40)
<b>Índices de vascularización Doppler</b>					
Índice de Vascularización (VI), media $\pm$ SD		6,89 $\pm$ 4,27	1,56 $\pm$ 0,29	5,51 $\pm$ 1,42	12,11 $\pm$ 2,24
Índice de flujo (FI), media $\pm$ SD		41,15 $\pm$ 6,4	41,62 $\pm$ 7,03	40,82 $\pm$ 6,33	41,35 $\pm$ 6,56
Índice vascularización-flujo (VFI), media $\pm$ SD		6,39 $\pm$ 6,25	0,79 $\pm$ 0,16	8,79 $\pm$ 7,86	6,23 $\pm$ 1,95
* missing excluded					
n numero de casos					

*Tabla 16: Descripción de las mediciones de las pacientes del estudio.*

*Variables estudiadas. () porcentaje*

De un primer análisis se identifica que hay variables con el mismo valor para todas las pacientes y por tanto no podrán ser importantes para el estudio. Las descartamos desde el primer momento.

<b>Variables descartadas por presentar el mismo resultado en todos los casos</b>	
Paredes miométriales	Asimétricas
Ecogenicidad general	Homogénea
Lesiones miométriales	Bien definidas
Forma	Redondeada

*Tabla 17: Variables descartadas*

Para el resto de variables del estudio aplicamos el modelo del análisis de la varianza (ANOVA) tomando como hipótesis nula que las medias de las variables objetivo son iguales para las poblaciones obtenidas al dividir la muestra según los diferentes valores de las variables.

En la tabla 18 se muestra el p-valor obtenido para cada variable en cada variable objetivo.

<b>Variable</b>	<b>p-valor</b>	
	<b>Size_var (tamaño)</b>	<b>VFI_var (índice vascularización)</b>
Edad	0.582	0.643

Diam. longitudinal	0.774	0.923
Diam. anteroposterior	0.704	0.642
Diam. trasversos	0.921	0.982
Longitud total útero	0.953	0.228
Localización	0.967	0.24
Clasificación de la FIGO	0.399	0.286
Margen externo-libre lesión	0.582	0.182
Margen interno-libre lesión	0.178	0.255
Ecogenicidad	0.0804	0.419
Contorno	0.505	0.0053 **
Borde sobra acústica	0.542	0.0782 .
Cantidad de color (ColorScore)	0.00875 * *	7.34e-07 ***
Localización de los vasos	0.0251 *	0.000108 ***
Area de vascularización	0.75	0.184
Número de vasos	0.0387 *	0.000443 ***
Tamaño de los vasos	0.0368 *	0.00161 **
Ramificación de los vasos	0.0918 .	4.92e-05 ***
Dirección de los vasos	0.787	0.138

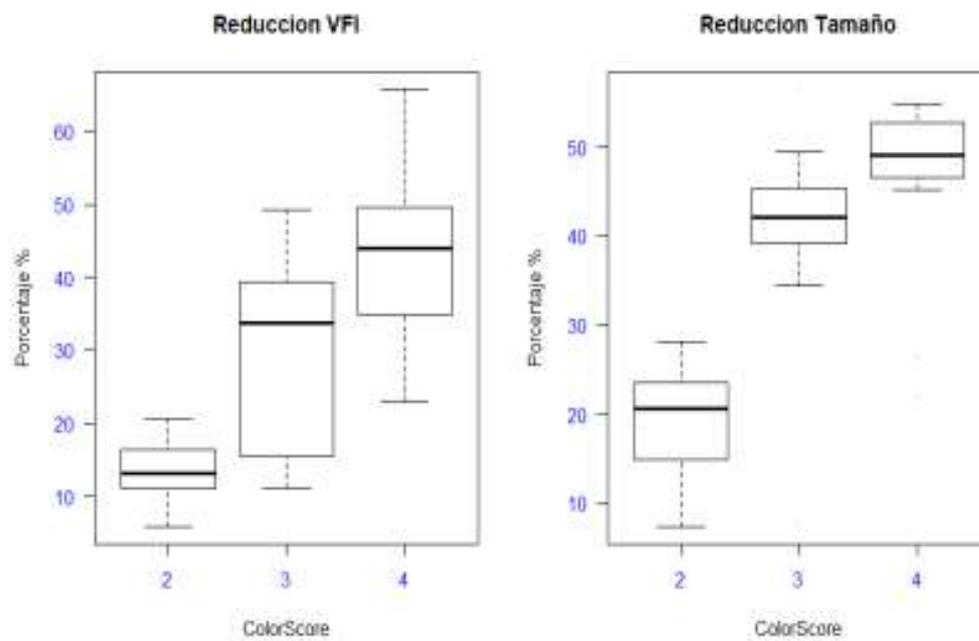
*Tabla 18. P-Valor de las variables estudiadas*

*Signif. codes: 0 '\*\*\*' 0.001 '\*\*' 0.01 '\*' 0.05 '.' 0.1 '' 1*

Puede observarse que hay varias variables que presentan un p-valor muy bajo (menor de 0.05). Por lo que podríamos, al 95%, rechazar la hipótesis nula y afirmar que es diferente la media de las variables objetivo de las poblaciones obtenidas distribuyendo la muestra según sus valores.

El valor más bajo para ambas variables objetivo es obtenido cuando tomamos la variable ColorScore como variable independiente (0.00875 y 7.34e-07).

En la figura 32 puede observarse la distribución de las variables objetivos según los valores de ColorScore. Puede apreciarse, visualmente, la diferencia existente en las medias de las variables objetivos. Los datos se expresan como media y mediana, debido a que no presentan una distribución normal.



*Figura 32: Distribución de las variables objetivos según los valores de ColorScore.*

<b>Descripción de las mediciones de las pacientes del estudio según ColorScore.</b>				
<b>VARIABLES OBJETIVO</b>	<b>Total de la muestra n = 46</b>	<b>ColorScore Mínimo n = 9</b>	<b>ColorScore Moderado n = 22</b>	<b>ColorScore Abundante n = 15</b>
<b>% Reducción del tamaño del mioma</b>				
<b>Media/Mediana</b>	<b>38,51 / 42,33</b>	<b>18,58 / 20,5</b>	<b>41,18 / 42,12</b>	<b>46,55 / 48,97</b>
SD	13,38	6,76	8,94	9,66
Mínimo/máximo	7,37 / 56,39	7,37 / 28,13	7,5 / 56,39	21,82 / 54,76
95% CI	34,54 / 42,48	13,38 / 23,77	37,22 / 45,15	41,2 / 51,9
<b>% de reducción del índice de flujo de vascularización</b>				
<b>Media/Mediana</b>	<b>30,55 / 33,53</b>	<b>13,42 / 13,1</b>	<b>29,57 / 33,69</b>	<b>42,26 / 43,96</b>
SD	15,34	4,76	12,97	12,41
Mínimo/máximo	5,88 / 65,72	5,88 / 20,59	11,11 / 49,22	22,96 / 65,72
95% CI	25,99 / 35,11	9,76 / 17,07	23,82 / 35,33	35,39 / 49,13

*Tabla 19: Descripción de las mediciones de las pacientes del estudio según ColorScore.*

Para el resto de variables en el estudio con p-valor bajo, Localización, Número, Tamaño y Ramificación de los vasos hemos analizado su relación con la variable ColorScore. La conclusión es que están totalmente correlacionadas y su inclusión no aportaría al estudio.

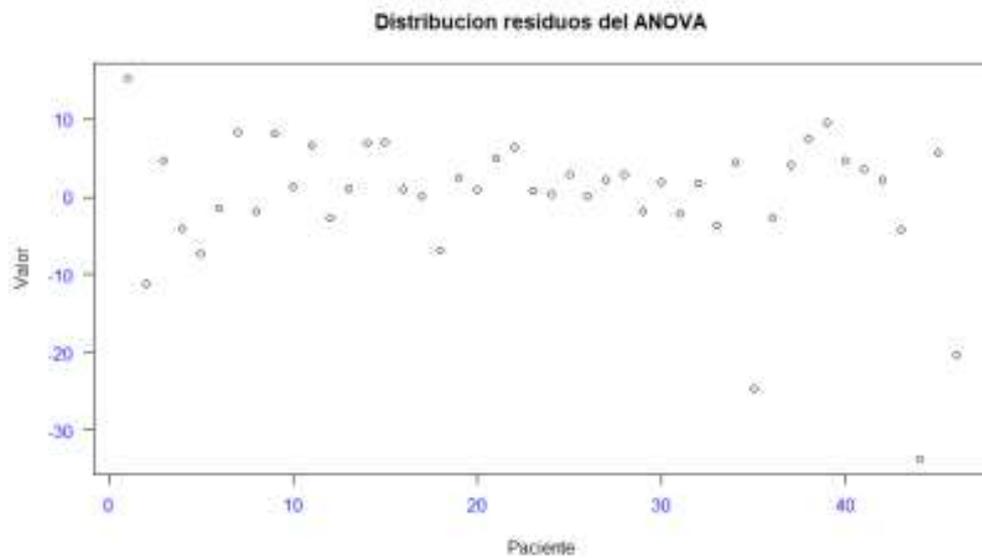
## **Validación del modelo ANOVA.**

El siguiente paso en el análisis es comprobar si se cumplen los requisitos necesarios para poder aplicar ANOVA, y en el supuesto que no se cumplan utilizar técnicas alternativas con menos requisitos.

La utilización del análisis de la varianza puede utilizarse si se cumplen los siguientes requisitos: independencia, normalidad y homocedasticidad (cuando el error cometido tiene siempre la misma varianza).

### **Independencia.**

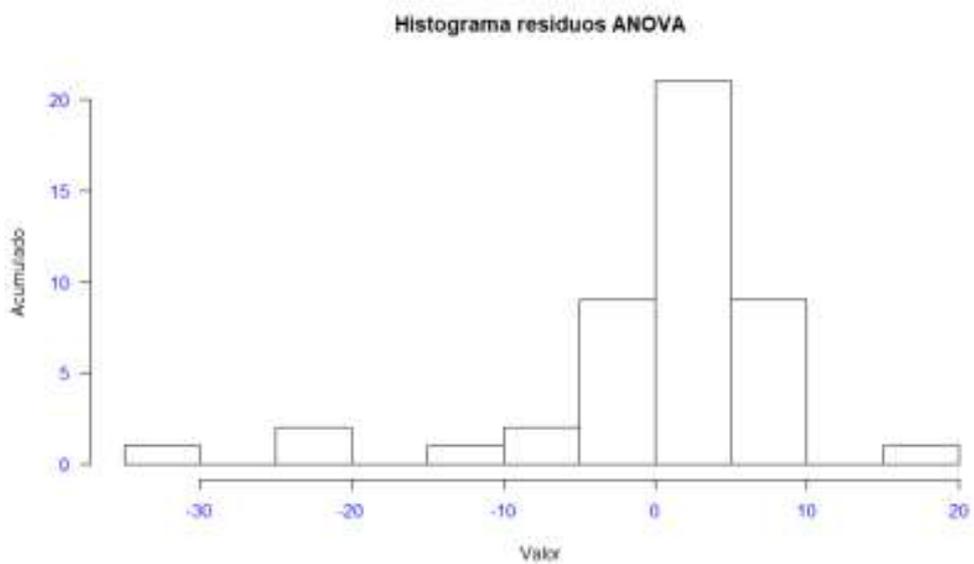
Además de que investigador ha utilizado una adecuada toma de muestras, analizando la gráfica de distribución de los residuos obtenidos tras aplicar ANOVA (figura 31) podemos apreciar que no tienen ninguna tendencia y por tanto son independientes.



*Figura 33: Distribución de los residuos obtenidos tras aplicar ANOVA*

### **Normalidad.**

Para comprobar la normalidad utilizamos dos procedimientos. El primero basado en la observación del histograma de los residuos (figura 32) y el segundo en la aplicación del test de Shapiro-Wilk.



*Figura 34: Histograma de los residuos*

Tanto la observación del histograma, donde claramente se aprecia que no sigue una distribución normal, como el p-valor obtenido en el test de Shapiro-Walk (0.0001749) nos indican que podemos rechazar que se cumpla la normalidad.

Aunque los valores obtenidos en el ANOVA nos dan mucha significación, no podemos considerar los datos válidos sin validarlos con alguna prueba que no necesite normalidad.

### **Una prueba alternativa.**

Una vez descartada el ANOVA, podemos utilizar la prueba no paramétrica Kruskal-Wallis que no necesita normalidad.

Para aplicar esta prueba, es necesario comprobar la homocedasticidad, es decir la homogeneidad de las varianzas de los diferentes grupos analizados.

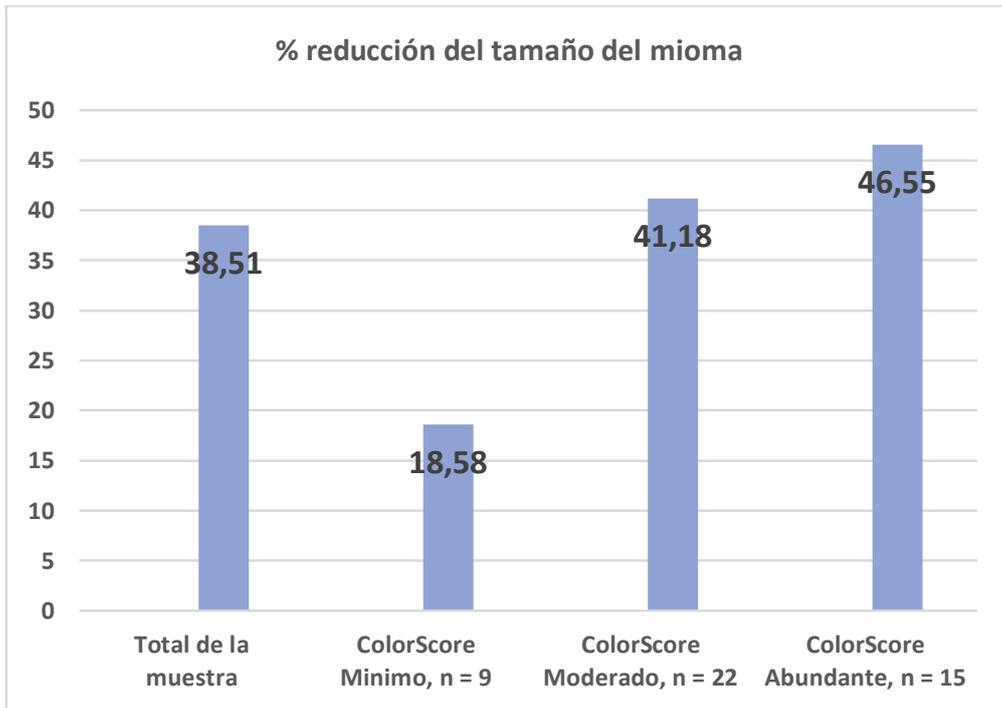
Para ello, aplicamos el test de Fligner-Killeen (test no paramétrico que compara las varianzas basándose en la mediana y válido cuando no se cumple la condición de normalidad en las muestras).

Aplicamos este test obtenemos un p-valor de 0.7114 y 0.03959 respectivamente. Con estos datos podemos considerar que se cumple suficientemente la homogeneidad de la varianza para las dos variables (no es muy claro en el caso de la VFI\_var pero suficiente teniendo en cuenta los importantes valores que obtendremos en el test Kruskal-Wallis).

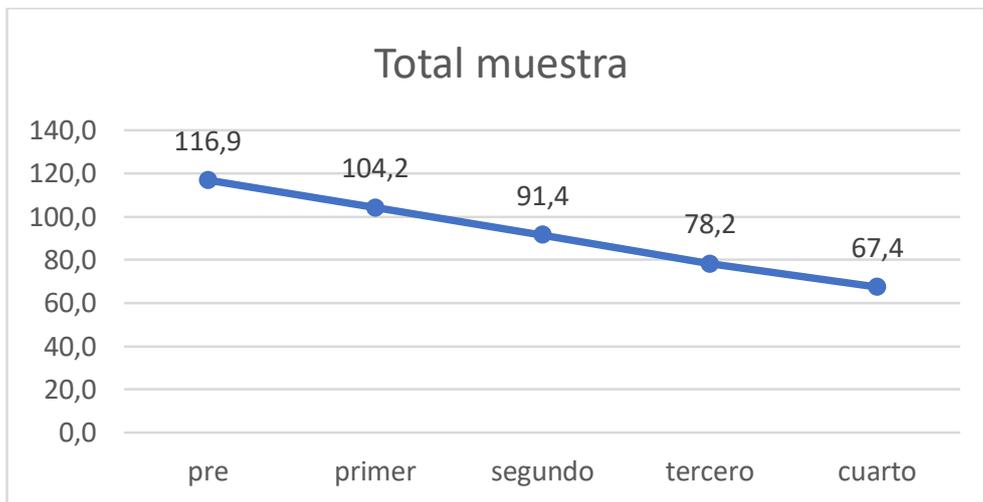
Aplicamos la prueba de Kruskal-Wallis a la comparación de las medias de las variables Size\_var y VFI\_var obteniendo un p-valor de  $6.08e-06$  y  $4.268e-05$  respectivamente. Con estos valores, podemos rechazar la hipótesis nula (las medias son iguales) y aceptar la alternativa.

Es decir, la media de la variación porcentual del tamaño y del índice de flujo de vascularización del mioma es diferente según sea el valor del ColorScore al inicio del tratamiento, siendo claramente mayor para aquellas pacientes con valores de ColorScore 3 y 4 respecto a las que tienen valor 2.

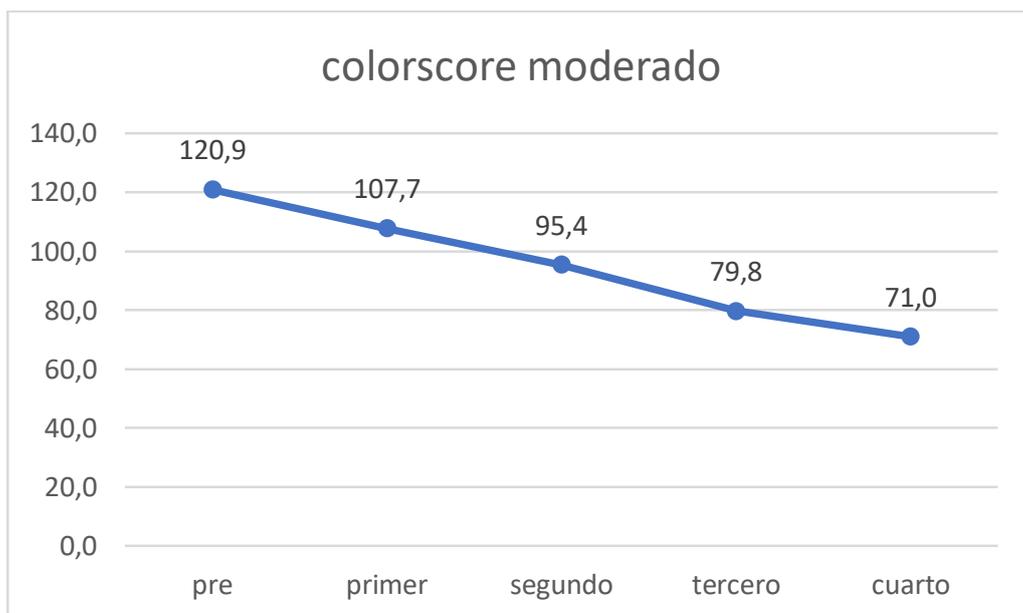
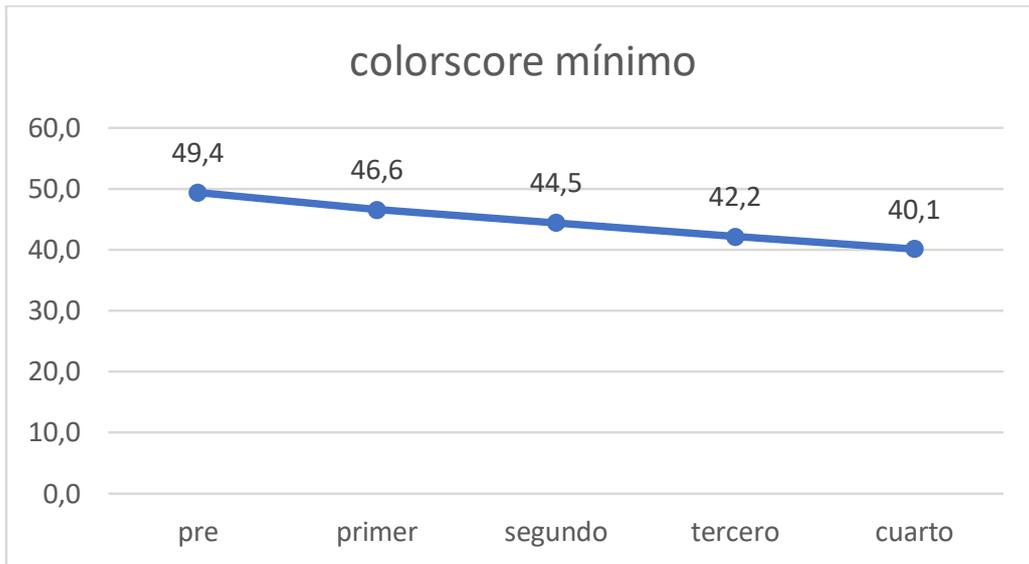
En los miomas que tenían color score mínimo se produjo una reducción media del volumen del 18,58%, frente a un 41,18% y un 46,55% en los que tenían un color score previo moderado o abundante. Por tanto, en los miomas con mayor vascularización en el mioma previo al inicio del tratamiento, mayor reducción del volumen, alcanzando casi un 50% de reducción de volumen en aquellos más vascularizados (mediana del 48,97%).

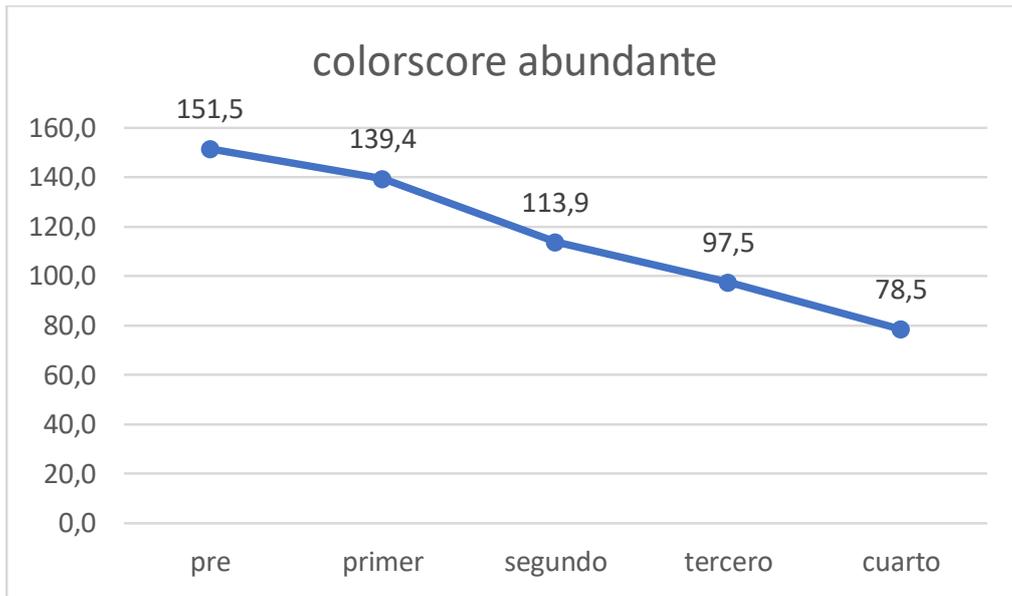


*Figura 35: Porcentaje de reducción del tamaño del mioma en el total de la muestra y según el colorscore*

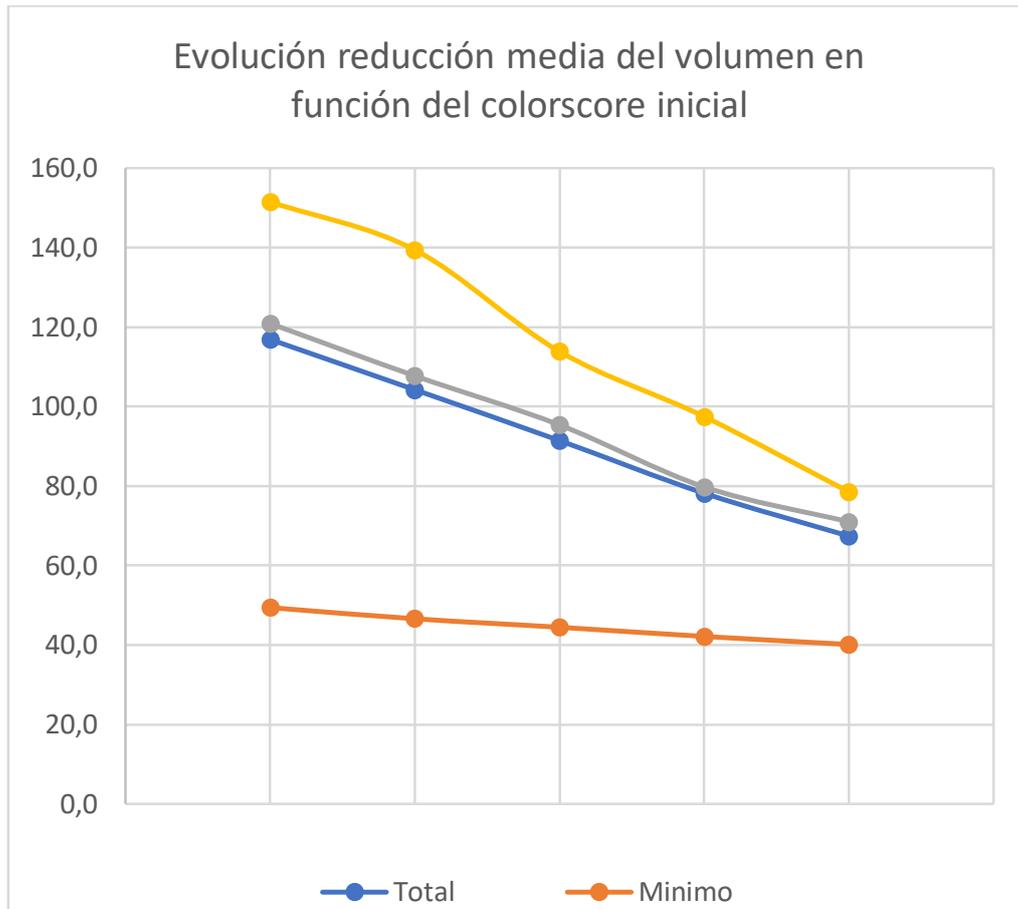


*Figura 36: Evolución reducción del volumen a lo largo de los controles en el total de la muestra*



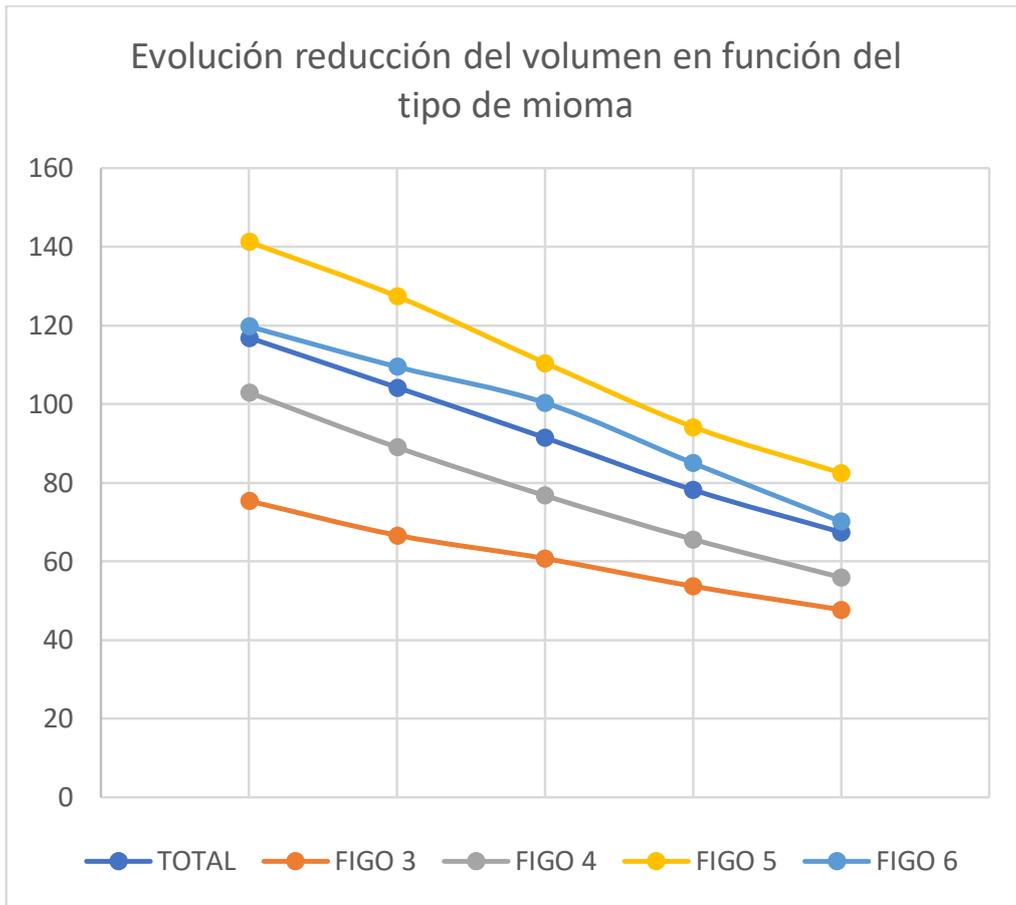


*Figura 37: Evolución de la reducción del volumen de los miomas en cada uno de los controles en función del color score en la ecografía basal.*



*Figura 38: Evolución de la reducción media del volumen de los miomas en cada uno de los controles en función del color score en la ecografía basal.*

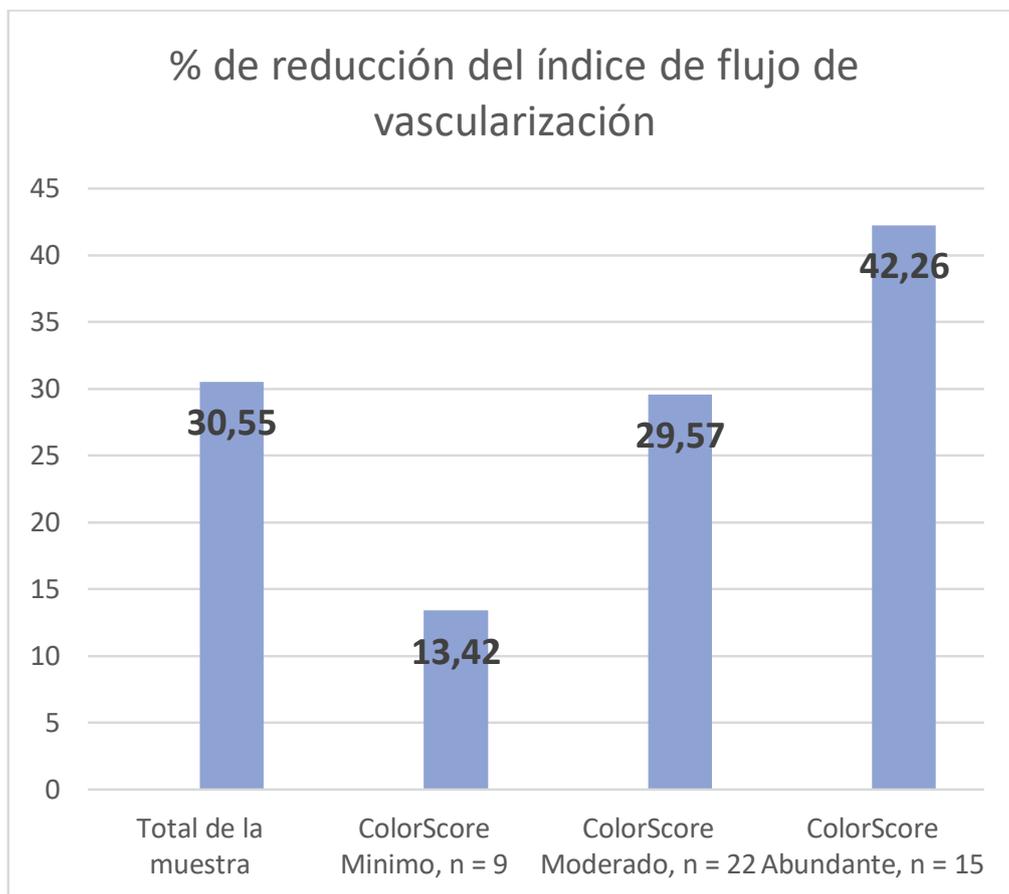
Como se puede observar en estas gráficas la reducción del volumen es más pronunciado en los casos de color score moderado y abundante



*Figura 39: Evolución de la reducción media del volumen en cada uno de los controles en función del tipo de mioma según la clasificación de la FIGO*

En todos los tipos de miomas se consigue una reducción del volumen del mioma, aunque no se consigue una significación estadística.

En el caso del porcentaje de reducción del VFI, se produjo una reducción del índice del 13,42% para los miomas con colorscore mínimo, de un 29,57 para moderado y un 42,26 en los abundante. Ocurre lo mismo que con el tamaño, aquellos miomas más vascularizados previo al inicio del tratamiento, experimentan una mayor reducción del índice de vascularización.



*Figura 40: Porcentaje de reducción del índice de flujo de vascularización en el total de la muestra y según el colorscore.*



## 4. DISCUSIÓN

El resultado más destacable de nuestro estudio es que los miomas con un coloscore moderado o alto previo al inicio del tratamiento tienen una mayor respuesta al mismo, tanto en reducción del tamaño como en el índice de vascularización.

El colorscore es una variable subjetiva pero fácilmente obtenible durante una exploración rutinaria. Durante la exploración ecográfica al aplicar el Doppler color vemos fácilmente la cantidad de vascularización que presenta una determinada estructura, si no capta tendrá un colorscore de 1, si tiene abundante color será de 4. Decimos que es una variable subjetiva porque no está estandarizado cuanto se considera poco, moderado o abundante, pero dado que es una escala poco extensa con poca experiencia rápidamente se sabe distinguir. Es una técnica muy accesible puesto que la mayoría de ecógrafos actuales disponen de ellas, sin costes adicionales y fácilmente reproducible.

Consideramos que nuestro estudio tiene una muestra pequeña y por tanto limitada para poder asegurar que los miomas más

vascularizados son los mejores candidatos a ser tratados con Acetato de Ulipristal, pero si abre nuevas vías de investigación además de poder ser aplicado en la práctica clínica para evaluar el comportamiento de los miomas tratados sin descartar de momento aquellos poco vascularizados, solo por este factor.

A partir de estos resultados se pueden obtener varias ideas. Por un lado, que los miomas con mayor color score en la visita pretratamiento son más susceptibles al tratamiento con acetato de Ulipristal, tanto para reducir su tamaño como su vascularización. De esto, también se puede extrapolar la idea de que la reducción en la vascularización que experimentan los miomas sea una de las razones por las que los miomas tratados reducen su tamaño, como se ha visto en varios estudios en los que se ha estudiado los cambios anatomopatológicos de los miomas con Acetato de Ulipristal. Por la misma razón aquellos más vascularizados son los que más responden, porque la reducción de volumen se debe al menos en parte a los cambios en la vascularización.

En los miomas que tenían color score mínimo se produjo una reducción media del volumen del 18,58%, frente a un 41,18% y un 46,55% en los que tenían un color score previo moderado o

abundante. Por tanto, en los miomas con mayor vascularización en el mioma previo al inicio del tratamiento, mayor reducción del volumen, alcanzando casi un 50% de reducción de volumen en aquellos más vascularizados (mediana del 48,97%).

En el caso del porcentaje de reducción del VFI, se produjo una reducción del índice del 13,42% para los miomas con colorscore mínimo, de un 29,57 para moderado y un 42,26 en los abundante. Ocurre lo mismo que con el tamaño, aquellos miomas más vascularizados previo al inicio del tratamiento, experimentan una mayor reducción del índice de vascularización.

Como en otros estudios previos, en el nuestro vemos que el Acetato de Ulipristal produce una reducción del volumen de los miomas de forma relativamente rápida, y progresiva si se alarga su administración, esto tiene especial importancia para aquellas pacientes candidatas a cirugía, porque su administración previa favorecerá la cirugía y su mejoría clínica en espera de la intervención, y también para aquellas que no serán intervenidas, porque el fármaco produce una reducción importante al inicio y posteriormente continua reduciendo el volumen.

Al inicio de nuestro estudio no había artículos publicados acerca de los cambios ecográficos que experimentan los miomas bajo tratamiento con Acetado de Ulipristal. Los estudios que demostraron su eficacia y su seguridad (PEARL), utilizaron la resonancia magnética para cuantificar la reducción de volumen de los miomas. Tampoco había estudios acerca los cambios en la vascularización de los miomas.

En 2015 Czuczwar y su equipo publicaron un estudio en *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* en el que estudiaron los cambios clínicos y ecográficos de los miomas uterinos tratado con acetato de ulipristal durante tres meses o con embolización de arterias uterinas. Previamente a este estudio no había publicaciones acerca del efecto del AU en la vascularización de los miomas. Se incluyeron 34 mujeres, 17 en el grupo de AU emparejadas según sus características con otras 17 mujeres del grupo de embolización. Se calcularon el volumen de miomas y los índices de vascularización mediante VOCAL/3D antes del inicio del tratamiento y al finalizar. Previamente a este estudio se sabía que el AU disminuía el volumen de los miomas, pero no se había investigado su efecto en la vascularización, si bien si se sabía que otro modulador selectivo de los receptores de progesterona, Asoprisnil, reducía el flujo sanguíneo en las arterias uterinas, lo que contribuía a su efecto clínico.

En ambos grupos de tratamiento el volumen de los miomas disminuyó en comparación con antes de iniciar el tratamiento, sin diferencias en el porcentaje de reducción entre ambos grupos (48% para AU y 47% para embolización) (Czuczwar et al., 2015). En comparación con los datos obtenidos antes del inicio del tratamiento, todos los índices de vascularización disminuyeron significativamente tras tres meses de la embolización. Comparando el porcentaje de reducción con el AU, en VI y VFI era significativamente mayor tras embolización que tras AU, aunque las diferencias en el porcentaje de reducción de FI no eran significativas. En otros estudios se ha visto que valores elevados de VI y VFI se relacionan con alta actividad celular en los miomas, mientras que valores bajos se asociaban con necrosis isquémica (Minsart et al., 2012).

Previamente a este estudio había pocos estudios publicados sobre el efecto del AU; en los estudios PEARL I y II donde se demostró la eficacia y seguridad del AU, se reportaban reducciones del volumen de los miomas del 21 y 36%, menores que en los del estudio de Czuczwar (48%). Las diferencias podrían deberse en que en este estudio solo se estudiaban miomas intramurales y en que en los estudios PEARL las mediciones de los miomas se hacían mediante resonancia magnética, no con ecografía. La muestra de este estudio era

relativamente pequeña y no se analizó la variabilidad intraobservador para los índices de vascularización 3D.

Los resultados que reporta este estudio son similares al nuestro. En ambos estudios se objetiva una reducción del volumen de los miomas, incluso en porcentajes similares (48% en el grupo de Czuczwar y 46% en el nuestro para el grupo de colorscore abundante y 38% para el total de la muestra). Esta reducción del volumen de los miomas se acompañaba de una reducción en los parámetros Doppler 3D, y en ambos estudios tiene mayor significación la reducción en el índice de flujo de vascularización (VFI). Las diferencias es que en nuestra muestra se evaluó el efecto del AU tras tratamiento prolongado/intermitente (4 ciclos de tratamiento), mientras que en el de Czuczwar se estudió tras un solo ciclo de 3 meses. Vemos que, aunque en nuestro caso el tiempo de tratamiento es superior los resultados son similares, aunque las muestras son pequeñas y no estrictamente comparables como para sacar conclusiones como que los efectos son similares tras 1 o 4 ciclos de tratamiento. Se deberían hacer estudios comparando el efecto en el volumen y en la vascularización en pauta corta versus prolongado intermitente. A pesar de ello, si que impresiona que los resultados apuntan de formar similar, a que el AU consigue una reducción en el volumen de los miomas objetivable mediante

ecografía 3D y que se asocia a una reducción en la vascularización de los miomas, lo cual es probable que sea debido a cambios anatómicos que experimentan los vasos que nutren el mioma y con ello se reduce el volumen del mismo.

En 2018 se publicó otro estudio similar al anterior, realizado por Baggio y publicado por el American Institute of Ultrasound in Medicine (Baggio et al., 2018). Se estudiaron 42 mujeres premenopáusicas (y 73 miomas en total) con miomas uterinos sintomáticos en las que se vio los cambios en la clínica, en el volumen y parámetros Doppler tras 3 meses de tratamiento con AU. En este caso no se estudiaron los índices de vascularización Doppler en 3D, se estudiaron los índices de pulsatilidad (IP) y resistencia (IR) de los vasos de los miomas y de las arterias uterinas.

Se encontró una reducción del volumen estadísticamente significativa, con una reducción del 32% tras 3 meses de tratamiento. La reducción del volumen fue mayor en los miomas de tipo 2 y 5 de la FIGO, en comparación con los tipos 4 y 6. Los tipo 5 fueron lo que presentaban una mayor respuesta (reducción del 42%).

Respecto a la vascularización de los miomas, IP e IR fueron significativamente diferentes tras finalizar tratamiento, lo que indica reducción de la vascularización de los miomas. No se observaron diferencias en la reducción de los índices Doppler en función del tipo FIGO.

El estudio de Baggio et al., obtiene cifras similares en la reducción del volumen de los miomas, si bien los cambios en la vascularización no son comparables puesto que nosotros medimos los índices Doppler/3D y ellos los de Doppler pulsado IP e IR, aunque en ambos se observa una reducción y por tanto un efecto en la vascularización.

Nieuwenhuis et al publicaron un estudio en 2018 sobre el estudio de la vascularización de los miomas con power Doppler 3D como predictor del crecimiento de los miomas en una cohorte de mujeres sin tratamiento. Tomaron las mediciones al inicio, a los 3, 6 y 12 meses, y tanto los volúmenes como los parámetros Doppler 3D (VI) fueron medidos mediante VOCAL. Demostraron que el VI al inicio estaba significativamente asociado con el volumen de los miomas a los 12 meses, también tras ser corregido por el volumen del mioma al inicio. También se vió que el volumen de los miomas a los 12 meses dependía

del volumen inicial. El volumen de los miomas incrementó más rápidamente en aquellos que al inicio tenían vascularización más abundante. Por tanto, en este estudio se refuerza la idea de que los miomas más vascularizados tienden a crecer más rápidamente que aquellos con poca vascularización; de esta forma evaluando el potencial de crecimiento de un mioma en concreto podría ayudar a la toma de decisiones en su manejo. (Nieuwenhuis et al., 2018)

En este último estudio el diseño fue al contrario del nuestro, en él se observó si crecían los miomas tras un tiempo sin ningún tipo de tratamiento, y en el nuestro si disminuían de tamaño tras un tiempo con tratamiento. No obstante, en ambos valoramos los cambios en el tamaño y su relación con la vascularización. Los resultados obtenidos van encaminados hacia la misma idea. Nosotros observamos que los miomas tratados con AU experimentan una reducción del volumen y de los índices de vascularización tras 4 ciclos de tratamiento y que aquellos miomas que inicialmente presentaban más vascularización eran los que presentaban una mayor reducción del volumen. En este estudio vieron que los miomas que más crecían y lo hacían de forma más rápida era los que al inicio presentaban mayor vascularización. De esta forma se refuerza de nuevo la idea de

que los cambios en el volumen de los miomas son debido a la vascularización que presentan.

Los miomas uterinos a pesar de ser una de las patologías ginecológicas más frecuentes no es bien conocida su etiopatogenia. A día de hoy no hay tratamientos médicos que consigan eliminar los miomas. Los Análogos de la GnRH y el Acetato de Ulipristal han conseguido disminuir el tamaño de los miomas y provocar amenorrea, pero de forma temporal y durante el tratamiento. El Acetato de Ulipristal es el fármaco más empleado actualmente y el más estudiado. Ha demostrado su eficacia en el control de los síntomas y en la reducción del tamaño de los miomas.

Vemos que, aunque son escasos los artículos publicados sobre exámenes ecográficos en miomas tratados con Acetato de Ulipristal los resultados sugieren las mismas ideas. Se ha visto en varios estudios que la angiogénesis y la vascularización son cruciales para el desarrollo y crecimiento de los miomas y que por tanto pueden tener un papel relevante en el tratamiento. Los fármacos que afecten a la vascularización del mioma son más probables que consigan un efecto en su volumen.

Parece ser que en el crecimiento de los miomas influye la cantidad de vasos sanguíneos que presenten. De la misma manera la respuesta al tratamiento con AU depende la vascularización. Aquellos miomas más ricamente vascularizados presentan una mayor respuesta.

El colorscore es un parámetro fácil de valorar, supone pulsar la tecla de color Doppler y observar la cantidad de color en el mioma. Es una escala sencilla de emplear y que según parece por nuestros resultados útil para saber qué miomas se van a beneficiar más del tratamiento con AU.

Como hemos comentado en varias ocasiones la ecografía es el método diagnóstico más empleado en Ginecología, por ello tiene sentido que cualquier estudio que se realice sus cambios sean evaluados con esta técnica que es la que se va a emplear en el día a día. Dado el menor coste y mejor accesibilidad de la ecografía y del power Doppler 3D respecto a la resonancia magnética, el power Doppler 3D tiene mayor potencial de ser implementado en la práctica clínica, si se confirma la utilidad en futuros estudios. La ecografía 3D, aunque es poco usada por la mayoría de ginecólogos en la práctica clínica habitual, ofrece ventajas, como por ejemplo mayor reproducibilidad y

sistemática de la técnica, además de ser menor operador dependiente.

A través de este estudio, hemos visto que el Acetato de Ulipristal es efectivo para reducir el tamaño de los miomas, que reduce los índices de vascularización y que ambos cambios son objetivables mediante ecografía.

## 4.1 Fortalezas del estudio

**El resultado obtenido:** se trata de un resultado útil ya que es una técnica (colorscore) sencilla de realizar y fácilmente reproducible, y que puede ayudarnos a conocer qué miomas responderán mejor al tratamiento médico actual más empleado. No supone costes adicionales ni formación específica.

**Estudio ecográfico extenso y exhaustivo.** No solo porque se valoraron múltiples parámetros, sino porque fueron los que recomienda la declaración MUSA y se hicieron siguiendo su metodología. Se fué estricto con la cronología, las mediciones, la toma de datos...

**Estudio con tamaño muestral similar a estudio semejantes.** Tamaño de muestra pequeño debido a la complejidad del seguimiento (número de exploraciones y cronología) y de la exploración ecográfica (muchos parámetros).

**Resultados similares a estudios previos parecidos,** tanto cuantitativos (porcentajes de reducción de volumen) como

cualitativos (cambios en el volumen asociado a cambios en la vascularización)

**Pocos estudios similares y ninguno igual**, lo que hace que los hallazgos a falta de ser confirmados en futuros estudios, sean novedosos/innovadores.

## 4.2 Limitaciones del estudio

**Muestra pequeña.** Hemos obtenido resultados significativos, pero pensamos que para obtener conclusiones más rotundas se necesitaría una muestra mayor y quizás más heterogénea.

**Pocos estudios similares y ninguno igual para poder comparar**

**Complejidad de diseño** (seguimiento durante largo periodo de tiempo, gran número de parámetros evaluados...)

## 5. CONCLUSIONES

1. En el presente estudio se ha demostrado la eficacia del Acetato de Ulipristal en la reducción del volumen de los miomas, cuantificado a través de la medición del volumen de los miomas mediante ecografía 3D/VOCAL.
2. Se ha observado una mayor reducción del volumen de aquellos miomas que presentaban una vascularización más abundante antes del inicio del tratamiento con Acetato de Ulipristal.
3. Se ha visto una reducción del índice de flujo de vascularización (VFI) y es mayor en los miomas con vascularización abundante previo inicio del tratamiento.
4. Parece ser que la reducción del volumen de los miomas en tratamiento con Acetato de Ulipristal depende de la cantidad de vascularización que presente el mioma.



## 6. BIBLIOGRAFÍA

- Al-Hendy A, Diamond MP, El-Sohemy A, Halder SK: 1,25-Dihydroxyvitamin D3 regulates expression of sex steroid receptors in human uterine fibroid cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:E572–82.
- Al-Hendy A, Salama SA. Catechol-O-methyltransferase polymorphism is associated with increased uterine leiomyoma risk in different ethnic groups. *J Soc Gynecol Investig* 2006b;13:136–144.
- Alcazar JL. Fundamentos de la ecografía tridimensional. *Rev Med Univ Navarra* 2005; 49:9-12
- Andersen J, Dyreyes VM, Barbieri RL, Coachman DM, Miksicek RJ. Leiomyoma primary cultures have elevated transcriptional response to estrogen compared with autologous myometrial cultures. *J Soc Gynecol Investig* 1995;2:542–551.
- Arici A, Sozen I. Transforming growth factor-beta3 is expressed at high levels in leiomyoma where it stimulates fibronectin expression and cell proliferation. *Fertil. Steril* 2000; 73:1006–11.
- Arici A, Sozen I. Expression, menstrual cycle-dependent activation, and bimodal mitogenic effect of transforming growth factor-beta1 in human myometrium and leiomyoma. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188: 76–83.
- Baggio S, Pomini P, Galeone F, Presti F, Santi L, Raffaelli R, Franchi M. Influence of Ulipristal Acetate Therapy on Uterine fibroid related symptoms and on Uterine and fibroid volumes and vascularity indices assessed by ultrasound. *J Ultrasound Med* 2018; 37: 2215-2222

- Baird DD, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: Ultrasound evidence. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:100–7.
- Baird DD, Hill MC, Schectman JM, Hollis BW. Vitamin D and the risk of uterine fibroids. *Epidemiology* 2013;24:447–53.
- Barbarisi A, Petillo O, Di Lieto A, Melone MA, Margarucci S, Cannas M, et al. 17-beta estradiol elicits an autocrine leiomyoma cell proliferation: evidence for a stimulation of protein kinase-dependent pathway. *J Cell Physiol* 2001;186:414–24.
- Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell* 2004;116:281–297.
- Benassayag C. Estrogen receptors (ERalpha/ERbeta) in normal and pathological growth of the human myometrium: pregnancy and leiomyoma. *Am. J. Physiol.* 1999; 276:E1112–8. 28.
- Benassayag C, Leroy MJ, Rigourd V, Robert B, Honore JC, Mignot TM, Vacher-Lavenu MC, Chapron C, Ferre F. Estrogen receptors (ERalpha/ERbeta) in normal and pathological growth of the human myometrium: pregnancy and leiomyoma. *Am J Physiol* 1999;276:E1112–E1118.
- Bizzarri N, Ghirardi V, Remorgida V, Venturini PL, Ferrero S. European journal of obstetrics & gynecology and reproductive biology. *European journal of obstetrics & gynecology and reproductive biology* 2015 September;192:22-26.
- Bizzarri N, Ghirardi V, Remorgida V, Venturini PL, Ferrero S. Three month treatment with triptorelin, letrozole and ulipristal acetate before hysteroscopic resection of uterine myomas: prospective comparative pilot study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015 Sep;192:22-6

- Blauer M, Rovio PH, Ylikomi T, Heinonen PK. Vitamin D inhibits myometrial and leiomyoma cell proliferation in vitro. *Fertil. Steril.* 2009; 91:1919–25.
- Bonilla-Musoles F, Raga F, Machado L, Bonilla Bartret F. Ultrasonidos en Obstetricia, Reproducción y Ginecología. Editorial médica panamericana, 2018. ISBN 9788491103455
- Boonyaratanakornkit V, Edwards DP. Receptor mechanisms mediating non-genomic actions of sex steroids. *Semin Reprod Med* 2007;25:139–153.
- Borahay MA, Al-Hendy A, Kilic GS, Boehning D. Signaling Pathways in Leiomyoma: Understanding Pathobiology and Implications for Therapy. *Molecular medicine (Cambridge, Mass.)* 2015;21:242.
- Bouchard P, Chabbert-Buffet N, Fauser BCJM. Selective progesterone receptor modulators in reproductive medicine: pharmacology, clinical efficacy and safety. *Fertility and Sterility* 2011 Nov;96(5):1175-1189.
- Bozzini N, Rodrigues CJ, Petti DA, et al. Effects of treatment with gonadotropin releasing hormone agonist on the uterine leiomyomata structure. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003;82:330–334.
- Brakta S, Diamond JS, Al-Hendy A, Diamond MP, Halder SK. Role of vitamin D in uterine fibroid biology. *Fertil Steril* 2015 September; 104(3):698-706.
- Brandon DD, Bethea CL, Strawn EY, Novy MJ, Burry KA, Harrington MS, et al. Progesterone receptor messenger ribonucleic acid and protein are overexpressed in human uterine leiomyomas. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:78–85.
- Bulun SE. Uterine fibroids. *N Engl J Med* 2013;369:1344–1355.
- Burroughs KD, et al. (2002) Dysregulation of IGF-I signaling in uterine leiomyoma. *J. Endocrinol.* 172:83–93.

- Cai YR, Dia XL, Wang SF, Zhang W, Zhang HT, Su Q. X-chromosomal inactivation analysis of uterine leiomyomas reveals a common clonal origin of different tumor nodules in some multiple leiomyomas. *Int J Oncol* 2007;31:1379–1389.
- Cardozo ER, Clark AD, Banks NK, Henne MB, Stegmann BJ, Segars JH. The estimated annual cost of uterine leiomyomata in the United States. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2012 March
- Carletti MZ, Christenson LK. MicroRNA in the ovary and female reproductive tract. *J Anim Sci* 2009;
- Catherino WH, Leppert PC, Stenmark MH, Payson M, Potlog-Nahari C, Nieman LK, et al. Reduced dermatopontin expression is a molecular link between uterine leiomyomas and keloids. *Genes Chromosomes Cancer* 2004;40:204–17.
- Cesen-Cummings K, Houston KD, Copland JA, Moorman VJ, Walker CL, Davis BJ. Uterine leiomyomas express myometrial contractile-associated proteins involved in pregnancy-related hormone signaling. *J Soc Gynecol Investing* 2003; 10:11-20.
- Chabbert-Buffet N, Meduri G, Bouchard P, Spitz IM. Selective progesterone receptor modulators and progesterone antagonists: mechanisms of action and clinical applications. *Human reproduction update* 2005 May;
- Chen Q, Rabach L, Noble P, Zheng T, Lee CG, Homer RJ, et al. IL-11 receptor in the pathogenesis of IL 13-induced inflammation and remodeling. *J Immunol* 2005;174:2305–13.
- Chuang TD, Luo X, Panda H, Chegini N. miR-93/106b and their host gene, MCM7, are differentially expressed in leiomyomas and functionally target F3 and IL-8. *Mol Endocrinol* 2012;26:1028–42.

- Chuang TD, Panda H, Luo X, Chegini N. miR-200c is aberrantly expressed in leiomyomas in an ethnic-dependent manner and targets ZEBs, VEGFA, TIMP2, and FBLN5. *Endocr Relat Cancer* 2012;19:541–56.
- Ciarmela P, Bloise E, Gray PC, Carrarelli P, Islam MS, De Pascalis F, et al. Activin-A and myostatin response and steroid regulation in human myometrium: disruption of their signalling in uterine fibroid. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:755–65
- Commandeur AE, Styer AK, Teixeira JM. Epidemiological and genetic clues for molecular mechanisms involved in uterine leiomyoma development and growth. *Human reproduction update* 2015 September;21(5):593.
- Condon JC, Hardy DB, Kovaric K, Mendelson CR. Up-regulation of the progesterone .Franceschi S. The IARC commitment to cancer prevention: the example of receptor (PR)-C isoform in laboring myometrium by activation of nuclear factor-kappaB may contribute to the onset of labor through inhibition of PR function. *Mol Endocrinol* 2006;20:764–775.
- Copley MR, Babovic S, Benz C, Knapp DJ, Beer PA, Kent DG, Wohrer S, Treloar DQ, Day C, Rowe K et al. The Lin28b-let-7-Hmga2 axis determines the higher self-renewal potential of fetal haematopoietic stem cells. *Nat Cell Biol* 2013; 15:916–925.
- Courtoy G, Donnez J, Marbaix E, Dolmans MM. In vivo mechanisms of uterine myoma volume reduction with ulipristal acetate treatment. *Fertil Steril* 2015; 104:426–434.
- Courtoy GE, Donnez J, Marbaix E, Dolmans M. In vivo mechanisms of uterine myoma volume reduction with ulipristal acetate treatment. *Fertility and sterility* 2015 August;104(2):434.e1.

- Czuczwar P, Wozniak S, Milart P, Wozniakowska E, Wrona W, Paszkowski T. 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* 2015; 45: 744-750
- Davis BJ, Risinger JI, Chandramouli GV, Bushel PR, Baird DD, Peddada SD. Gene expression in uterine leiomyoma from tumors likely to be growing (from black women over 35) and tumors likely to be non growing (from white women over 35). *PLoS One* 2013;8:e63909.
- Day Baird D, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: Ultrasound evidence. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2003 January;188(1):100-107.
- De Graaff MA, Cleton-Jansen AM, Szuhai K, Bovee JV. Mediator complex subunit 12 exon 2 mutation analysis in different subtypes of smooth muscle tumors confirms genetic heterogeneity. *Hum Pathol* 2013;44:1597–1604.
- Deng L, Wu T, Chen XY, Xie L, Yang J. Selective estrogen receptor modulators (SERMs) for uterine leiomyomas. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10:CD005287.
- Di Lieto A, *et al.* (2003) Effects of gonadotropin- releasing hormone agonists on uterine volume and vasculature and on the immunohistochemical expression of basic fibroblast growth factor (bFGF) in uterine leiomyomas. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 22:353–8.
- Dinarello CA. Historical insights into cytokines. *Eur J Immunol* 2007;37: S34–45.
- Donnez J, Dolmans MM. Uterine fibroid management: from the present to the future. *Human reproduction update.* July 2016.

- Donnez J. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N. Eng. J. Med.* 2012; 366:409–20.
- Donnez J, Hudecek R, Donnez O, et al. Efficacy and safety of repeated use of ulipristal acetate in uterine fibroids. *Fertil Steril* 2015;103:519–27.
- Donnez J, Donnez O, Matule D. Long-term medical management of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertil Steril* 2016; 105:165–73.
- Donnez J, Hudecek R, Donnez O, Matule D, Arhendt HJ, Zatik J, Kasilovskiene Z, Dumitrascu MC, Fernandez H, Barlow DH, et al. Efficacy and Safety of repeated use of ulipristal acetate in uterine fibroids. *Fertil Steril* 2015a;103:519–527
- Donnez J, Schrurs B, Gillerot S, Sandow J, Clerckx F. Treatment of uterine fibroids with implants of gonadotropin-releasing hormone agonist: assessment by hystero-graphy. *Fertil Steril* 1989;51:947–950.
- Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P, Puscasiu L, Zakharenko NF, Ivanova T, Ugocsai G, Mara M, Jilla MP, Bestel E, et al. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N Engl j Med* 2012.
- Donnez J, Tomaszewski J, Vázquez F, Bouchard P, Lemieszczuk B, Baró F, Nouri K, Selvaggi L, Sadowski K, Bestel E, et al. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *N Engl J Med.* 2012b;366:421–432.
- Donnez J, Vázquez F, Tomaszewski J, Nouri K, Bouchard P, Fauser BC, Barlow DH, Palacios S, Donnez O, Bestel E, et al. Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertil Steril* 2014b;101:1565–1573.
- Donnez J. Liver injury and ulipristal acetate: an overstated tragedy? *Fertil Steril* 2018;110:593–5

- Downes, E., Sikirica, V., Gilabert-Estelles, J., Bolge, S.C., Dodd, S.L., Maroulis, C. et al. The burden of uterine fibroids in five European countries. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*2010; 152: 96-102
- Duhan N, Madaan S, Sen J. Role of the aromatase inhibitor letrozole in the management of uterine leiomyomas in premenopausal women. *Eur J Obstet, Gynecol Reprod Biol* 2013;171:329 – 332.
- Evans RM. The steroid and thyroid hormone receptor superfamily. *Science* 1988;
- Faerstein E, Szklo M, Rosenshein N. Risk factors for uterine leiomyoma: a practice-based case control study. I. African-American heritage, reproductive history, body size, and smoking. *Am J Epidemiol* 2001a;153:1–10.
- Faerstein E, Szklo M, Rosenshein NB. Risk factors for uterine leiomyoma: a practice-based case–control study. II. Atherogenic risk factors and potential sources of uterine irritation. *Am J Epidemiol* 2001b;153:11–19.
- Fauser BC, Donnez J, Bouchard P. Safety after extended repeated use of ulipristal acetate for uterine fibroids. *PLoS One* 2017;12: e0173523
- Fayed YM, Tsibris JC, Langenberg PW, Robertson AL Jr. Human uterine leiomyoma cells: binding and growth responses to epidermal growth factor, platelet-derived growth factor, and insulin. *Lab Invest* 1989;60:30–7.
- Feng Y,ZhaoXT,ZhouCF, Yang L, Liu YW, BianC,Gou JH, Lin XJ,WangZL,Zhao X. The associations between the Val158Met in the catechol-O-methyltransferase (COMT) gene and the risk of uterine leiomyoma (ULM). *Gene* 2013; 529:296–299.
- Fichtner-Feigl S, Strober W, Kawakami K, Puri RK, Kitani A. IL-13 signaling through the IL-13a2 receptor is involved in induction of TGF- $\beta$ 1 production and fibrosis. *Nat Med* 2005;12:99–106.

- Fiscella K. Effect of mifepristone for symptomatic leiomyomata on quality of life and uterine size: a randomized controlled trial. *Obstet. Gynecol.* 2006; 108:1381–7.
- Fujii S, Suzuki A, Matsumura N, Kanamori T, Shime H, Fukuhara K, et al. Fibroids: basic science and etiology. International Congress Series. Amsterdam: Elsevier; 2004.
- Fujimoto J, Hirose R, Ichigo S, Sakaguchi H, Li Y, Tamaya T. Expression of progesterone receptor form A and B mRNAs in uterine leiomyoma. *Tumour Biol* 1998;19:126–31.
- Fujita M. Histological and biochemical studies of collagen in human uterine leiomyomas. *Hokkaido Igaku Zasshi* 1985;60:602–15.
- Gao Z, Matsuo H, Nakago S, Kurachi O, Maruo T. p53 Tumor suppressor protein content in human uterine leiomyomas and its down-regulation by 17 beta-estradiol. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3915–20.
- Gao Z, Matsuo H, Wang Y, Nakago S, Maruo T. Up-regulation by IGF-I of proliferating cell nuclear antigen and Bcl-2 protein expression in human uterine leiomyoma cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2001.
- Gelse K, Pöschl E, Aigner T. Collagens-structure, function, and biosynthesis. *Adv Drug Deliv Rev* 2003;55:1531–46.
- Gentry CC, et al. Quantification of vascular endothelial growth factor-A in leiomyomas and adjacent myometrium. *Clin. Sci. (Lond)*. 2001; 101:691–5.
- Goyeneche AA, Seidel EE, Telleria CM. Growth inhibition induced by anti-progestins RU-38486, ORG-31710, and CDB-2914 in ovarian cancer cells involves inhibition of cyclin dependent kinase 2. *Invest New Drugs* 2012;30: 967–80.

- Gupta JK, Sinha A, Lumsden MA, et al. Uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(12):CD005073.
- Halder SK, Osteen KG, Al-Hendy A. 1,25-dihydroxyvitamin d3 reduces extra-cellular matrix-associated protein expression in human uterine fibroid cells. *Biol Reprod* 2013;89:150.
- Halder SK, Sharan C, Al-Hendy A. 1,25- dihydroxyvitamin D3 treatment shrinks uterine leiomyoma tumors in the Eker rat model. *Biol. Reprod.* 2012; 86:116.
- Hanahan D, Coussens LM. Accessories to the crime: functions of cells recruited to the tumor microenvironment. *Cancer Cell* 2012;21:309–322.
- Hassan MH. Memy I: a novel murine model for uterine leiomyoma using adenovirus-enhanced human fibroid explants in severe combined immune deficiency mice. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008; 199:156.e151–8.
- Helmke BM, Markowski DN, Muller MH, Sommer A, Muller J, Moller C, Bullerdiek J. HMGA proteins regulate the expression of FGF2 in uterine fibroids. *Mol Hum Reprod* 2011;17:135–142.
- Hermon TL, et al. Estrogen receptor alpha (ERalpha) phospho-serine-118 is highly expressed in human uterine leiomyomas compared to matched myometrium. *Virchows Arch.* 2008; 453:557–69.
- Hodge JC, Kim T-M, Dreyfuss JM, Somasundaram P, Christacos NC, Rousselle M, Quade BJ, Park PJ, Stewart EA, Morton CC. Expression profiling of uterine leiomyomata cytogenetic subgroups reveals distinct signatures in matched myometrium: transcriptional profiling of the t(12;14) and evidence in support of predisposing genetic heterogeneity. *Hum Mol Genet* 2012;21:2312–2329.
- Hoellen F, Griesinger G, Bohlmann MK. Therapeutic drugs in the treat- ment of

- symptomatic uterine fibroids. *Expert Opin Pharmacother* 2013;14: 2079–85.
- Holdsworth-Carson SJ, Zaitseva M, Vollenhoven BJ, Rogers PAW. Clonality of smooth muscle and fibroblast cell populations isolated from human fibroid and myometrial tissues. *Mol Human Reprod* 2014;20:250–259.
- Hsieh Y-Y, Chang C-C, Tsai C-H, Lin C-C, Tsai F-J. Interleukin (IL)-12 receptor beta1 codon 378Ghomozygote and allele, but not IL-1 (beta-511 promoter, 3953 exon 5, receptor antagonist), IL-2 114, IL-4 590 intron 3, IL-8 3'-UTR 2767, and IL-18 105, are associated with higher susceptibility to leiomyoma. *Fertil Steril* 2007;87: 886–895.
- Hudson BG, Tryggvason K, Sundaramoorthy M, Neilson EG. Alport's syndrome, Goodpasture's syndrome, and type IV collagen. *N Engl J Med* 2003;348:2543–2556.
- Ishikawa H, *et al.* (2010) Progesterone is essential for maintenance and growth of uterine leiomyoma. *Endocrinology*. 151:2433–42.
- Ishikawa H, Ishi K, Serna VA, Kakazu R, Bulun SE, Kurita T. Progesterone Is Essential for Maintenance and Growth of Uterine Leiomyoma. *Endocrinology* 2010 Jun;151(6):2433-2442.
- Ishikawa H, Reierstad S, Demura M, Rademaker AW, Kasai T, Inoue M, *et al.* High aromatase expression in uterine leiomyoma tissues of African-American women. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1752–6.
- Islam MS, Protic O, Stortoni P, Grechi G, Lamanna P, Petraglia F, *et al.* Complex networks of multiple factors in the pathogenesis of uterine leiomyoma. *Fertility and sterility* 2013 July;100(1):178-193.
- Kamath MS, Kalampokas EE, Kalampokas TE. Use of GnRH analogues pre-operatively for hysteroscopic resection of submucous fibroids: a

systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;177C:11–8.

Karmon AE, Cardozo ER, Rueda BR, Styer AK. MicroRNAs in the development and pathobiology of uterine leiomyomata: does evidence support future strategies for clinical intervention? *Human reproduction update* 2014 Sep;20(5):670.

Kashtan CE. Alport syndrome. An inherited disorder of renal, ocular, and cochlear basement membranes. *Medicine* 1999;78:338–360.

Kataoka S, Yamada H, Hoshi N, Kudo M, Hareyama H, Sakuragi N, Fujimoto S. Cytogenetic analysis of uterine leiomyoma: the size, histopathology and GnRHa-response in relation to chromosome karyotype. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;110:58–62.

Kawaguchi K, Fujii S, Konishi I, Nanbu Y, Nonogaki H, Mori T 1989 Mitotic activity in uterine leiomyomas during the menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol* 160:637–641

Khan AT, Shehmar M, Gupta JK. Uterine fibroids: current perspectives. *International journal of women's health* 2014;6:95.

Kim EH, Kim JY, Lee YH, Chong GO, Park JY, Hong DG. Comparison of estrogen receptor-alpha, progesterone receptor and calponin expression in gonadotrophin-releasing hormone agonist-sensitive and -resistant uterine fibroids. *Obstet Gynecol Sci* 2014;57:144–150.

Kim JJ, Kurita T, Bulun SE. Progesterone action in endometrial cancer, endometriosis, uterine fibroids, and breast cancer. *Endocr Rev* 2013;34:130–162.

Kim JJ, Sefton EC. The role of progesterone signaling in the pathogenesis of uterine leiomyoma. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2012 July 25;;358(2):223-231.

- Kim S, Xu X, Hecht A, Boyer TG. Mediator is a transducer of Wnt/beta-catenin signaling. *J Biol Chem* 2006;281:14066–14075.
- Kolch W. Meaningful relationships: the regulation of the Ras/Raf/MEK/ERK pathway by protein interactions. *Biochem. J.* 2000; 351 Pt 2:289–305.
- Kovacs KA, Oszter A, Gocze PM, Kornyei JL, Tian R, *et al.* Differential expression of G-protein- coupled estrogen receptor-30 in human myometrial and uterine leiomyoma smooth muscle. *Fertil. Steril.* 99:256–63.
- Lamminen S, Rantala I, Helin H, Rorarius M, Tuimala R. Proliferative activity of human uterine leiomyoma cells as measured by automatic image analysis. *Gynecol Obstet Invest* 1992;34:111–114.
- Lee BS, Nowak RA. (2001) Human leiomyoma smooth muscle cells show increased expression of transforming growth factor-beta 3 (TGF beta 3) and altered responses to the antiproliferative effects of TGF beta. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 86:913–20.
- Lemmon MA, Schlessinger J. (2010) Cell signaling by receptor tyrosine kinases. *Cell.* 141:1117–34.
- Lethaby A, Farquhan C, Cooke I. Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;
- Lethaby A, Vollenhoven B, Sowter M. Pre-operative GnRH analogue therapy before hysterectomy or myomectomy for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2001:4.
- Lethaby AE, Vollenhoven BJ. An evidence-based approach to hormonal therapies for premenopausal women with fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008;22:307–31.

- Liang M, Wang H, Zhang Y, Lu S, Wang Z. (2006) Expression and functional analysis of platelet-derived growth factor in uterine leiomyomata. *Cancer Biol. Ther.* 5:28–33.
- Ligon AH, Morton CC. Leiomyomata: heritability and cytogenetic studies. *Hum Reprod Update* 2001;7:8–14.
- Lonning PE, Eikesdal HP. Aromatase inhibition 2013: clinical state of the art and questions that remain to be solved. *Endocr Relat Cancer* 2013;20:R183 – R201.
- Lopez GN, Turck CW, Schaufele F, Stallcup MR, Kushner PJ. (2001) Growth factors signal to steroid receptors through mitogen-activated protein kinase regulation of p160 coactivator activity. *J. Biol. Chem.* 276:22177–82.
- Luoto R, Kaprio J, Rutanen EM, Taipale P, Perola M, Koskenvuo M. Heritability and risk factors of uterine fibroids--the Finnish Twin Cohort study. *Maturitas* 2000; 37:15–26.
- Malik M, Catherino WH. Novel method to characterize primary cultures of leiomyoma and myometrium with the use of confirmatory biomarker gene arrays. *Fertil Steril* 2007;87:1166–72.
- Malik M, Norian J, McCarthy-Keith D, Britten J, Catherino WH. (2010) Why leiomyomas are called fibroids: the central role of extracellular matrix in symptomatic women. *Semin. Reprod. Med.* 28:169–79.
- Marelli G, Codegoni AM, Bizzi A. Estrogen and progesterone receptors in leiomyomas and normal uterine tissues during reproductive life. *Acta Eur Fertil* 1989;20:19–22.
- Markowski DN. MED12 mutations in uterine fibroids—their relationship to cytogenetic subgroups. *Int. J. Cancer* . 2012; 131:1528–36.

- Marsh EE, Ekpo GE, Cardozo ER, Brocks M, Dune T, Cohen LS. Racial differences in fibroid prevalence and ultrasound findings in asymptomatic young women (18-30 years old): a pilot study. *Fertil Steril* 2013;99:1951–7.
- Marshall LM, Spiegelman D, Barbieri RL, Goldman MB, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Hunter DJ. Variation in the incidence of uterine leiomyoma among premenopausal women by age and race. *Obstet Gynecol* 1997;90:967–973.
- Martins WP, Raine-Fenning NJ, Ferriani RA, Nastri CO. Quantitative three-dimensional power Doppler angiography: a flow-free phantom experiment to evaluate the relationship between color gain, depth and signal artifact. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 35: 361 – 368.
- Martins WP, Raine-Fenning NJ. Analysis and acquisition reproducibility of 3D power Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36: 392 – 393; author reply 393 – 394.
- Martins WP, Welsh AW, Lima JC, Nastri CO, Raine-Fenning NJ. The “volumetric” pulsatility index as evaluated by spatiotemporal imaging correlation (STIC): a preliminary description of a novel technique, its application to the endometrium and an evaluation of its reproducibility. *Ultrasound Med Biol* 2011; 37: 2160
- Martins WP. Three-dimensional power Doppler: validity and reliability. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36: 530 – 533.
- Maruo T, Matsuo H, Samoto T, et al. Effects of progesterone on uterine leiomyoma growth and apoptosis. *Steroids*. 2000;65:585–592.
- Maruo T, Matsuo H, Shimomura Y, Kurachi O, Gao Z, Nakago S, et al. Effects of progesterone on growth factor expression in human uterine leiomyoma. *Steroids* 2003;68:817–24.
- Maruo T, Ohara N, Wang J, Matsuo H. Sex steroidal regulation of uterine

leiomyoma growth and apoptosis. *Hum Reprod Update* 2004;10:207–220.

Matsuo H, Maruo T, Samoto T. Increased expression of Bcl-2 protein in human uterine leiomyoma and its up-regulation by progesterone. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:293–9.

Mehine M, Kaasinen E, Makinen N, Katainen R, Kampjarvi K, Pitkanen E, Heinonen HR, Butzow R, Kilpivaara O, Kuosmanen. Characterization of uterine leiomyomas by whole-genome sequencing. *N Engl J Med* 2013;369:43–53.

Meloni AM, Surti U, Contento AM, Davare J, Sandberg AA. Uterine leiomyomas: cytogenetic and histologic profile. *Obstet Gynecol* 1992;80:209–217.

Merlino AA, Welsh TN, Tan H, Yi LJ, Cannon V, Mercer BM, Mesiano S. Nuclear progesterone receptors in the human pregnancy myometrium: evidence that parturition involves functional progesterone withdrawal mediated by increased expression of progesterone receptor- $\alpha$ . *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:1927 – 1933.

Minsart AF, Ntoutoume Sima F, Vandenhoute K, Jani J, Van Pachterbeke C. Does three-dimensional power Doppler ultrasound predict histopathological findings of uterine fibroids? A preliminary study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 40:

Miyague AH, Pavan TZ, Grillo FW, Teixeira DM, Nastri CO, Martins WP. Influence of attenuation on three-dimensional power Doppler indices and STIC volumetric pulsatility index: a flow phantom experiment. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 43: 103 – 105.

Miyague AH, Raine-Fenning NJ, Polanski L, Martinez LH, Araujo Junior E, Pavan TZ, Martins WP. Assessing repeatability of 3D Doppler indices obtained by

- static 3D and STIC power Doppler: a combined in-vivo/in-vitro flow phantom study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 42: 571 – 576.
- Monleón J, Cañete ML, Caballero V, Del Campo M, Doménech A, Losada MA, Calaf J. Epidemiology of uterine myomas and clinical practice in Spain: An observational study. EME study Group. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018
- Moorman PG, Leppert P, Myers ER, Wang F. Comparison of characteristics of fibroids in African American and white women undergoing premenopausal hysterectomy. *Fertil Steril* 2013;99:768–76.
- Moroni RM, Martins WP, Ferriani RA, Vieira CS, Nastri CO, Candido Dos Reis FJ, Brito LG. Add-back therapy with GnRH analogues for uterine fibroids. *CochraneDatabase Syst Rev* 2015;3:CD010854.
- Nam DH. Growth inhibition and apoptosis induced in human leiomyoma cells by treatment with the PPAR gamma ligand ciglitizone. *Mol. Hum. Reprod.* 2007; 13:829–36.
- Neiger R, Sonek J.D., Croom C.S., Ventolini G., 2006. Pregnancy-related changes in the size of uterine leiomyomas. *J.Reprod.Med.*51, 671–674.
- Nesby-O’Dell S, Scanlon KS, Cogswell ME, Gillespie C, Hollis BW, Looker AC, Allen C, Dougherty C, Gunter EW, Bowman BA. Hypovitaminosis D prevalence and determinants among African American and white women of reproductive age: third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Am J Clin Nutr* 2002;76:187–192.
- Nibert M, Heim S. Uterine leiomyoma cytogenetics. *Genes Chromosomes Cancer* 1990; 2:3–13.
- Niederreither K, Dolle P. (2008) Retinoic acid in development: towards an integrated view. *Nat. Rev. Genet.* 9:541–53. 128. Niederreither K, Dolle

P. (2008) Retinoic acid in development: towards an integrated view. *Nat. Rev. Genet.* 9:541–53.

Nieuwenhuis LL, Keizer AL, Stoelinga B, Twisk JWR, Hehenkamp WJK, Brolmann HAM, Huirne JAF. Fibroid vascularization assessed with three-dimensional power Doppler ultrasound is a predictor for uterine fibroid growth: a prospective cohort study. *BJOG* 2018;125:577

Nilsson S, Makela S, Treuter E, Tujague M, Thomsen J, Andersson G, et al. Mechanisms of estrogen action. *Physiol Rev* 2001;81:1535–65.

Ohara N, et al. Comparative effects of SPRM asoprisnil (J867) on proliferation, apoptosis, and the expression of growth factors in cultured uterine leiomyoma cells and normal myometrial cells. *Reprod. Sci.* 2007; 14:20–7.

Olmos Grings A, Lora V, Dias Ferreira G, Simoni Brum I, von Eye Corleta H, Capp E. Protein expression of estrogen receptors a and b and aromatase in myometrium and uterine leiomyoma. *Gynecol Obstet Invest* 2012;73:113–7.

Ono M. Paracrine activation of WNT/beta-catenin pathway in uterine leiomyoma stem cells promotes tumor growth. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2013; 110:17053–8.

Ono M, Maruyama T, Masuda H, Kajitani T, Nagashima T, Arase T, Ito M, Ohta K, Uchida H, Asada H et al. Side population in human uterine myometrium displays phenotypic and functional characteristics of myometrial stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:18700–18705.

Ono M, Qiang W, Serna VA, Yin P, Coon JSt, Navarro A, Monsivais D, Kakinuma T, Dyson M, Druschitz S. Role of stem cells in human uterine leiomyoma growth. *PLoS One* 2012;7:e36935.

- Orbo,A., Arnes,M., Pettersen,I., Larsen,K., Hanssen,K., Moe,B. Down-regulated progesterone receptor A and B coinciding with successful treatment of endometrial hyperplasia by the levonorgestrel impregnated intrauterine system. *Acta Obstet.Gynecol.Scand.*2012; 89, 1438–1446.
- Otsuka H, Shinohara M, Kashimura M, Yoshida K, Okamura Y. A comparative study of the estrogen receptor ratio in myometrium and uterine leiomyomas. *Int J Gynaecol Obstet* 1989;29:189–94.
- Paffoni A, Somigliana E, Vigano P, Benaglia L, Cardellicchio L, Pagliardini L, Papaleo E, Candiani M, Fedele L. Vitamin D status in women with uterine leiomyomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:E1374–E1378.
- Paffoni A, Somigliana E, Vigano P, Benaglia L, Cardellicchio L, Pagliardini L, et al. Vitamin D status in women with uterine leiomyomas. *J Clin Endocr Metab* 2013;98:E1374–8.
- Patel B, Elguero S, Thakore S, Dahoud W, Bedaiwy M, Mesiano S. Role of nuclear progesterone receptor isoforms in uterine pathophysiology. *Human reproduction update* 2015 March;21(2):155-173.
- Peddada SD, Laughlin SK, Miner K, Guyon J-P, Haneke K, Vahdat HL, Semelka RC, Kowalik A, Armao D, Davis B et al. Growth of uterine leiomyomata among premenopausal black and white women. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105: 19887–19892.
- Pedeutour F, Quade BJ, Weremowicz S, Dal Cin P, Ali S, Morton CC. Localization and expression of the human estrogen receptor beta gene in uterine leiomyomata. *Genes Chromosomes Cancer* 1998;23:361–366.
- Peng L, *et al.* (2009) Expression of insulin-like growth factors (IGFs) and IGF signaling: molecular complexity in uterine leiomyomas. *Fertil. Steril.* 91:2664–75.

- Peng Y, Laser J, Shi G, Mittal K, Melamed J, Lee P, Wei JJ. Antiproliferative effects by Let-7 repression of high-mobility group A2 in uterine leiomyoma. *Mol Cancer Res* 2008;6:663–673.
- Pérez-López FR, Ornat L, Ceausu I, Depypere H, Erel CT, Lambrinoudaki I, et al. EMAS position statement: management of uterine fibroids. *Maturitas* 2014 September;79(1):106-116.
- Perot G, Croce S, Ribeiro A, Lagarde P, Velasco V, Neuville A, et al. MED12 alterations in both human benign and malignant uterine soft tissue tumors. *PloS One* 2012;7:e40015.
- Pietrowski D, Thewes R, Sator M, Denschlag D, Keck C, Tempfer C. Uterine leiomyoma is associated with a polymorphism in the interleukin 1-beta gene. *Am J Reprod Immunol* 2009;62:112–117.
- Prossnitz ER, *et al.* (2008) Estrogen signaling through the transmembrane G protein-coupled receptor GPR30. *Annu. Rev. Physiol.* 70:165–90.
- Quade BJ, Weremowicz S, Neskey DM, Vanni R, Ladd C, Dal Cin P, Morton CC. Fusion transcripts involving HMGA2 are not a common molecular mechanism in uterine leiomyomata with rearrangements in 12q15. *Cancer Res* 2003; 63:1351–1358.
- Raine-Fenning NJ, Ramnarine KV, Nordin NM, Campbell BK. Quantification of blood perfusion using 3D power Doppler: an in-vitro flow phantom study. *J Phys Conf Ser* 2004;1:181-6.
- Reddy VV, Hanjani P, Rajan R. Synthesis of catechol estrogens by human uterus and leiomyoma. *Steroids* 1981;37:195–203.
- Rein MS, Friedman AJ, Barbieri RL, Pavelka K, Fletcher JA, Morton CC. Cytogenetic abnormalities in uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol* 1991;77:923–926.

- Rosati P., Exacoustos C., Mancuso S. Longitudinal evaluation of uterine myoma growth during pregnancy. A sonographic study. *J. Ultrasound Med.* 1992; 11, 511–515.
- Rossi MJ, Chegini N, Masterson BJ. Presence of epidermal growth factor, platelet-derived growth factor, and their receptors in human myometrial tissue and smooth muscle cells: their action in smooth muscle cells in vitro. *Endocrinology* 1992;130:1716–27.
- Rutgers JL, Spong CY, Sinow R. Leuprolide acetate treatment and myoma arterial size. *Obstet Gynecol.* 1995;86:386–388.
- Sabry M, Halder SK, Allah AS, Roshdy E, Rajaratnam V, Al-Hendy A. Serum vitamin D3 level inversely correlates with uterine fibroid volume in different ethnic groups: a cross-sectional observational study. *Int JWomens Health* 2013;5: 93–100.
- Sabry M, Halder SK, Allah AS, Roshdy E, Rajaratnam V, Al-Hendy A. Serum vitamin D3 level inversely correlates with uterine fibroid volume in different ethnic groups: a cross-sectional observational study. *Int J Womens Health* 2013;5:93–100.
- Sadan O, Van Iddekinge B, Van Gelderen CJ, Savage N, Becker PJ, Van Der Walt LA, et al. Oestrogen and progesterone receptor concentrations in leiomyoma and normal myometrium. *Ann Clin Biochem* 1987;24: 263–7.
- Sandberg AA. Updates on the cytogenetics and molecular genetics of bone and soft tissue tumors: leiomyoma. *Cancer Genet Cytogenet* 2005;158:1–26.
- Sato F, Mori M, Nishi M, Kudo R, Miyake H. Familial aggregation of uterine myomas in Japanese women. *J Epidemiol* 2002;12:249–253.
- Schoenmakers EF, Bunt J, Hermers L, Schepens M, Merckx G, Janssen B, Kersten M, Huys E, Pauwels P, Debiec-Rychter M et al. Identification of CUX1 as

the recurrent chromosomal band 7q22 target gene in human uterine leiomyoma. *Genes Chromosomes Cancer* 2013;52:11–23.

Schoenmakers EF, Huysmans C, Van de Ven WJ. Allelic knockout of novel splice variants of human recombination repair gene RAD51B in t(12;14) uterine leiomyomas. *Cancer Res* 1999;59:19–23.

Schoenmakers EF, Wanschura S, Mols R, Bullerdiek J, Van den Berghe H, Van de Ven WJ. Recurrent rearrangements in the high-mobility group protein gene, HMGI-C, in benign mesenchymal tumours. *Nat Genet* 1995;10:436–444.

Sharan C, Halder SK, Thota C, Jaleel T, Nair S, Al-Hendy A. Vitamin D inhibits proliferation of human uterine leiomyoma cells via catechol-O-methyltransferase. *Fertil Steril* 2011;95:247–53.

Shimomura Y, Matsuo H, Samoto T, Maruo T. Up-regulation by progesterone of proliferating cell nuclear antigen and epidermal growth factor expression in human uterine leiomyoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998; 83:2192–8.

Shozu M, Murakami K, Inoue M. Aromatase and leiomyoma of the uterus. *Semin. Re- prod. Med.* 2004; 22:51–60.

Sozen I, Arici A. Interactions of cytokines, growth factors, and the extracellular matrix in the cellular biology of uterine leiomyomata. *Fertil Steril* 2002; 78:1–12.

Stewart EA. Uterine fibroids. *The Lancet* 2001;357(9252):293-298.

Sumitani H, Shozu M, Segawa T, Murakami K, Yang HJ, Shimada K, Inoue M. In situ estrogen synthesized by aromatase P450 in uterine leiomyoma cells promotes cell growth probably via an autocrine/intracrine mechanism. *Endocrinology* 2000; 141:3852 – 3861.

- Susanna D Mitro, Ami R Zota. Vitamin D and uterine leiomyoma among a sample of US women: Findings from NHANES, 2001-2006. *Reproductive toxicology* (Elmsford, N.Y.) 2015 November 1,;57:81-86.
- Tanwar PS, *et al.* (2009) Constitutive activation of Beta-catenin in uterine stroma and smooth muscle leads to the development of mesenchymal tumors in mice. *Biol. Reprod.* 81:545–52.
- Tasci, Y., Caglar, G.S., Kayikcioglu, F., Cengiz, H., Yagci, B., Gunes, M. Treatment of menorrhagia with the levonorgestrel releasing intrauterine system: effects on ovarian function and uterus. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2009; 280, 39–42.
- Terry KL, De Vivo I, Hankinson SE, Missmer SA. Reproductive characteristics and risk of uterine leiomyoma. *Fertil Steril* 2010; 94:2703-2707.
- Thompson CM, Koleske AJ, Chao DM, Young RA. A multisubunit complex associated with the RNA polymerase II CTD and TATA-binding protein in yeast. *Cell* 1993;73:1361–75.
- Tiltman AJ 1985 The effect of progestins on the mitotic activity of uterine fibromyomas. *Int J Gynecol Pathol* 4:89 –96
- Van den Bosch T, Dueholm M, Leone FP, Valentin L, Rasmussen CK, Votino A, Van Schoubroeck D, Landolfo C, Installé AJ, Guerriero S, Exacoustos C, Gordts S, Benacerraf B, D'Hooghe T, De Moor B, Brölmann H, Goldstein S, Epstein E, Bourne T, Timmerman D. **Terms, definitions and measurements to describe sonographic features of myometrium and uterine masses: a consensus opinion from the Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) group.** *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015 Sep; 46(3):284-98.
- Vilos GA, Allaire C, Laberge P, Leyland N, Vilos AG, Murji A. The management of uterine leiomyomas. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada* :

JOGC = Journal d'obstétrique et gynécologie du Canada : JOGC 2015  
February;37(2):157.

Viville B, Charnock-Jones DS, Sharkey AM, Wetzka B, Smith SK. Distribution of the A and B forms of the progesterone receptor messenger ribonucleic acid and protein in uterine leiomyomata and adjacent myometrium. *Hum Reprod* 1997;12:815–22.

Wang N, Tytell JD, Ingber DE. Mechanotransduction at a distance: mechanically coupling the extracellular matrix with the nucleus. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2009; 10:75–82.

Wang T, Zhang X, Obijuru L, Laser J, Aris V, Lee P, et al. A micro-RNA signature associated with race, tumor size, and target gene activity in human uterine leiomyomas. *Genes Chromosomes Cancer* 2007;46:336–47.

Wang T, Zhang X, Obijuru L, Laser J, Aris V, Lee P, Mittal K, Soteropoulos P, Wei JJ. A micro-RNA signature associated with race, tumor size, and target gene activity in human uterine leiomyomas. *Genes Chromosomes Cancer* 2007; 46:336–347.

Wellington K Wagstaff AJ. Tranexamic Acid: a review of its use in the management of menorrhagia. *Drugs.* 2003; 63(13):1417-33

Wong CW, McNally C, Nickbarg E, Komm BS, Cheskis BJ. Estrogen receptor-interacting protein that modulates its nongenomic activity- crosstalk with Src/Erk phosphorylation cascade. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2002; 99:14783–8.

Wu JL, Segars JH. Is vitamin D the answer for prevention of uterine fibroids? *Fertility and sterility* 2015 Sep;104(3):559.

Xu Q, et al. Progesterone receptor modulator CDB-2914 down-regulates vascular endothelial growth factor, adrenomedullin and their receptors and

modulates progesterone re- ceptor content in cultured human uterine leiomyoma cells. *Hum. Reprod.* 2006; 21:2408–16.

Yamada T, *et al.* Progesterone downregulates insulin-like growth factor-I expression in cultured human uterine leiomyoma cells. *Hum. Reprod.* 2004; 9:815–21.

Yamada T, Nakago S, Kurachi O, Wang J, Takekida S, Matsuo H, *et al.* Progesterone down-regulates insulin-like growth factor-I expression in cultured human uterine leiomyoma cells. *Hum Reprod* 2004;19:815–21.

Yaman C, Jesacher K, Polz W. Accuracy of three-dimensional transvaginal ultrasound in uterus volume measurements; comparison with two-dimensional ultrasound.

Yang WT, Tse GMK, Lam PKW, Metreweli C, Chang J. Correlation Between Color Power Doppler Sonographic Measurement of Breast Tumor Vasculature and Immunohistochemical Analysis of Microvessel Density for the Quantitation of Angiogenesis. *J Ultrasound Med* 2002;21:1227-35

Ying Z, Weiyuan Z. Dual actions of progesterone on uterine leiomyoma correlate with the ratio of progesterone receptor A: B. *Gynecol Endocrinol* 2009;25:520–3.

Yu L, *et al.* (2008) Differential expression of receptor tyrosine kinases (RTKs) and IGF-I pathway activation in human uterine leiomyomas. *Mol. Med.* 14:264–75.

Zadshir A, Tareen N, Pan D, Norris K, Martins D. The prevalence of hypovitaminosis D among US adults: data from the NHANES III. *Ethnicity Dis* 2005;15. S5-97-S5-101.

Zhao G, Ford ES, Tsai J, Li C, Croft JB. Factors associated with vitamin D deficiency and inadequacy among women of childbearing age in the United States. ISRN Obstetr Gynecol 2012;2012:691486.

# Anexos



## INFORME DEL COMITE ETICO DE INVESTIGACION CLINICA DEL HOSPITAL CLINIC UNIVERSITARI DE VALENCIA

D. Manuel Labiós Gómez, Secretario del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínic Universitari de Valencia

### CERTIFICA

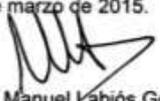
Que en este Comité, en su reunión de fecha 26 de marzo de 2015, y según consta en el acta de la misma, se han analizado los aspectos éticos y científicos relacionados al proyecto de investigación que lleva por título:

#### ***Estudio ecográfico 2D/3D de los miomas tratados con acetato de ulipristal.***

Que será llevado a cabo en el Servicio de Ginecología y cuyo investigador principal es el Dr. Francisco Raga Baixauli, acordando que reúne las características adecuadas referentes a información a los pacientes y cumplimiento de los criterios éticos para la investigación médica y biomédica establecidos en la ***Declaración de Helsinki*** (Junio 1964, Helsinki, Finlandia) de la Asamblea Médica Mundial, y sus revisiones (Octubre 1975, Tokio, Japón), (Octubre 1983, Venecia, Italia), (Septiembre 1989, Hong Kong), (Octubre 1996, Somerset West, Sudáfrica), (Octubre 2000, Edimburgo), (Octubre 2008 Seúl, Corea) y (Octubre 2013 Fortaleza, Brasil) y en la ***Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos del Hombre de la UNESCO*** y los acuerdos del ***Protocolo Adicional del Consejo de Europa para la protección de los Derechos del Hombre y de la dignidad del ser humano frente a la aplicaciones de la biología y de la medicina*** (París 12-1-1998, ratificado el 23-7-1999).

Lo que certifico a efectos oportunos de la Tesis Doctoral de Don Carlos Botia.

Valencia, 26 de marzo de 2015.

  
Fdo. : Dr. D. D. Manuel Labiós Gómez  
Secretario del Comité Ético de Investigación Clínica

F-CE-GEva-15 Dictamen proyecto

UNIVERSITAT ID VALÈNCIA (U+V) Facultat de Medicina i Odontologia

**INFORME DIRECTORS/AS, TUTOR/A PER A DIPÒSIT DE TESI**

**Director (es) / Codirector (es):**

1. Cognoms, Nom: Cano Sánchez, Antonio N.I.F.: 22107970 B Departament/Institut: Pediatria, Obstetrícia y Ginecologia Centre: Facultat de Medicina, Universitat de València

2.- Cognoms, Nom: Raga Balcaul, Francisco N.I.F.: 29157972 X Departament/Institut: Pediatria, Obstetrícia y Ginecologia Centre: Facultat de Medicina, Universitat de València

3. Cognoms, Nom: N.I.F.: Departament/Institut: Centre:

**Tutor o tutor(a) (si pertoca)**

Cognoms, Nom: N.I.F.: Departament/Institut: Centre:

Cum a director (a) /codirector (a), tutor(a) de la tesi doctoral: **Estudio de las características ecográficas de los miomas como predictores de la respuesta al tratamiento con Acetato de Ulipristal** de D/DP Carlos Pascual Botía, estudiant del programa de doctorat **3139 Medicina (RD99/2011)**, de la Universitat de València, emetan informe favorable per a la realització del dipòsit i defensa de la tesi doctoral

Data: 12/03/2019

Signat: Signat: Signat: Signat:

Director/a Director/a Director/a Tutor/a

**ESCOLA DOCTORAL  
UNIVERSITAT DE VALÈNCIA**

Facultat de Medicina i Odontologia, Av. Eliseo Darder nº 65, 46100-Burjassot, Tel: 90004100 - Fax: 99884170  
www.doctorado.medicina@uv.es  
www.uv.es/doctorado/medicina