

Miomatosis uterina

MARIANO GRILLI

CÁTEDRA LIBRE DE SALUD DE LA MUJER (UNLP)

SERVICIO DE GINECOLOGÍA, CLÍNICA PUEYRREDÓN (MAR DEL PLATA)

DÉBORA ZENCICH

SERVICIO DE GINECOLOGIA, CLÍNICA PUEYRREDÓN (MAR DEL PLATA)

COLABORARON:

CAMILA MEJÍAS

MÉDICA RESIDENTE DE 3º AÑO

SERVICIO DE GINECOLOGÍA, CLÍNICA PUEYRREDÓN (MAR DEL PLATA)

JAVIER MACCIÓ

MÉDICO RESIDENTE DE 4º AÑO

SERVICIO DE GINECOLOGÍA, CLÍNICA PUEYRREDÓN (MAR DEL PLATA)

Resumen

Los miomas uterinos son tumores primariamente benignos que se originan en el músculo liso. Tienen un comportamiento clínico variable, desde no ser percibidos por su carácter asintomático hasta situaciones límites en la que comprometen la calidad de vida. La práctica del examen ginecológico periódico proporciona hallazgos y permite el accionar de terapéuticas acordes a cada caso. Con prevalencia en la madurez sexual, suelen detectarse en pacientes adolescentes, en las que debe controlarse su evolución. La incorporación de tecnologías quirúrgicas endoscópicas y los fármacos actuales combinan una terapéutica cada vez más aceptada, logrando la preservación uterina como también permiten una perspectiva diferente en pacientes jóvenes. No puede omitirse la importancia de la miomatosis uterina sobre la reproducción humana y su evolución, como también en distintas situaciones

de salud/enfermedad en las que muestra su importancia como patología prevalente.

Palabras clave

Mioma uterino; clínica; reproducción.

Generalidades

Los **miomas uterinos** son *neoplasias benignas compuestas de músculo liso y colágeno*, y de manera típica, surgen en el miometrio y suelen ser múltiples. En su desarrollo y crecimiento influye el aporte hormonal de estrógenos y progesterona. Su incidencia general es variable, se estima entre el 20 a 35 % en mujeres en edad reproductiva, sobre todo en mayores de 30 años, pero alcanza niveles del 70-80 % conforme pasan los años hasta el final de su edad reproductiva. El mecanismo exacto de su génesis no es bien conocido, pero sí se sabe que los estrógenos estimulan ciertos factores de crecimiento miometrial, los cuales están elevados en las células del músculo liso de los miomas. Esto también explicaría su disminución cuando los estrógenos disminuyen en el climaterio.

Si bien la mayoría de los miomas pueden crecer sin mostrar síntomas clínicos, según su ubicación, número y tamaño pueden producir sangrado uterino anormal y/o dolor pelviano crónico, lo que sin duda lleva a un grado de afectación en la calidad de vida de las mujeres.

De 1998 a 2005, el 25 % de las hospitalizaciones de índole ginecológica fueron para la atención de síntomas relacionados con la miomatosis uterina.

El ultrasonido es un método de imagen no invasivo, bien tolerado por las pacientes, que es de utilidad para evaluar la arquitectura uterina y la posibilidad de lesiones miomatosas que requieran más estudios o incluso cirugía.

En determinados casos, como miomas múltiples, previo al tratamiento quirúrgico y cuando hay morbilidades asociadas, la resonancia magnética puede aportarnos información valiosa que puede ayudar al mejor planeamiento quirúrgico y como guía para la elección de la mejor alternativa terapéutica para la paciente.

Epidemiología y factores de riesgo

Los miomas uterinos tienen alta frecuencia en las mujeres en edad reproductiva, alcanzando una prevalencia real del 50-60 % de ellas. En el **CUADRO 1** se muestran algunos de los factores de riesgo.

La presencia de miomas uterinos es menor en Europa que en Estados Unidos, alegando para ello una posible diferencia racial. Son múltiples los factores que influyen en la aparición y evolución de los miomas:

- **Raza:** las mujeres afroamericanas tienen 3-9 veces mayor prevalencia de miomas, comparadas con las asiáticas y las de raza blanca.
- **Agregación familiar:** la miomatosis uterina familiar es factor de riesgo para la aparición de miomas, con un comportamiento diferente a los miomas no familiares. Su incidencia es 2,5 veces mayor en mujeres con al menos tres familiares de primer grado con miomatosis y aumenta el riesgo relativo a 5,7 si el familiar desarrolla el mioma antes de los 45 años.

- **Factores de la reproducción:** la menarca precoz (< 10 años) y la exposición intraútero al dietilestilbestrol se han relacionado con la aparición de miomas. Los miomas son menos frecuentes en las mujeres que han gestado, que han tenido una maternidad temprana, multíparas (a mayor número de gestaciones mayor es el efecto protector) y con un corto intervalo desde la última gestación. Solo los embarazos que alcanzan la viabilidad fetal disminuyen la incidencia de miomatosis.
- **Tratamientos hormonales:** la respuesta de los miomas al estímulo hormonal varía en función de dosis, vía de administración, sustancia empleada y tiempo de administración.
- **Otros factores:** el tabaco reduce la aparición de miomas, sobre todo en mujeres que consumen más de 10 cigarrillos/día, excepto en mujeres de raza negra. La hipertensión, la obesidad y la diabetes mellitus también se han asociado con un aumento del riesgo en el desarrollo de miomas. La dieta rica en vitamina A y el alto consumo de carnes rojas parecen aumentar la incidencia de miomas.

Otros factores que están bien definidos como riesgo para desarrollar miomatosis uterina, todavía no se comprenden en su totalidad. Estos factores incluyen edad, raza, índice de masa corporal, herencia, factores reproductivos, hormonales, obesidad, hábitos del estilo de vida como dieta, consumo de cafeína y alcohol, tabaquismo, actividad física y estrés; ambientales y otros como hipertensión e infecciones. El impacto que estos factores podría producir en las pacientes con miomatosis uterina son discordantes en la literatura, siendo más frecuentes algunos que otros, de

acuerdo al momento de diagnóstico, con presencia de síntomas o no, que se han utilizado los distintos estudios.

FACTOR	EFFECTO EN EL RIESGO	CAUSA POSIBLE
Menarca temprana	Incremento	Mayor exposición a estrógenos
IMC elevado	Incremento	Mayor conversión de andrógenos en estrógenos
Familiar afectado	Incremento	Diferencias genéticas en la producción o el metabolismo de hormonas
Raza afroamericana	Incremento	Diferencias genéticas en la producción o el metabolismo de hormonas
SOP	Incremento	Acción no antagonizada de estrógenos como consecuencia de anovulación

CUADRO 1

Patogenia

En el desarrollo de miomas uterinos se han relacionado tres posibles eventos que ayuden a su génesis:

- Hormonas esteroideas sexuales
- Cicatrización desordenada
- Anomalías genéticas

A través de estos eventos desencadenantes, en la célula miometrial se produce un cambio genético o epigenético somático que le confiere mayor sensibilidad a factores de crecimiento y/o hormonas. Esto determina que

continúe una fase de expansión y crecimiento, con estimulación del entorno extracelular que proporciona la estructura necesaria para el aumento del tamaño del tumor.

Clasificación

De acuerdo a su localización dentro de la anatomía uterina, los miomas se clasifican en *submucosos*, *intramurales*, *subserosos* y *pediculados* (FIGURAS 1 y 1.1). A su vez, los miomas submucosos se dividen de acuerdo a su grado de penetrancia en la cavidad uterina y la pared miometrial, de acuerdo a la clasificación de Wamsteker y de Blok:

- **0**: 100 % del fibroma protuye en la cavidad endometrial
- **I**: más del 50 % protuye en la cavidad endometrial
- **II**: menos del 50 % protuye en la cavidad endometrial (más del 50 % del mioma penetra en la pared miometrial)

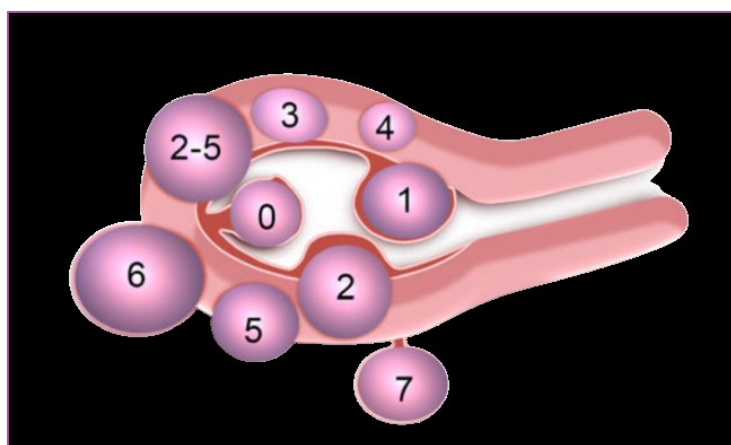


FIGURA 1. CLASIFICACIÓN DE MIOMAS DE ACUERDO A SU LOCALIZACIÓN (FIGO)

CLASIFICACIÓN DE MIOMAS	
Submucoso	0 100 % intracavitario 1 < 50 % intramural 2 ≥ 50 % intramural
Intramural	3 Contacta endometrio 100 % intramural 4 Intramural
Subseroso	5 Subseroso ≥ 50 % intramural 6 Subseroso < 50 % intramural 7 Subseroso pediculado 8 Otros (cervical, parásito, etc.)
Mioma híbrido	2-5 Mioma intramural con proyección subserosa y submucosa

FIGURA 1.1. CLASIFICACIÓN DE MIOMAS DE ACUERDO A SU LOCALIZACIÓN (FIGO)

Presentación clínica

De acuerdo a su localización y tamaño, los miomas uterinos pueden producir diversos síntomas que pueden afectar en mayor o menor medida la calidad de vida de la paciente. Algunas de ellas tan significativas que generan grandes alteraciones y dificultades en sus actividades de la vida diaria.

Los miomas submucosos, los cuales son intracavitarios, provocan, por lo general, sangrado abundante, menstruaciones extensas y pueden ser resecados por histeroscopia.

Los subserosos que, si no son muy grandes no suelen causar ningún síntoma, ni entorpecen un embarazo, ni su evolución, en ocasiones pueden ser pediculados.

Los intramurales confinados en el interior del miometrio sin comprometer la cavidad abdominal provocan sangrado, dolor y cuando

crecen mucho comprimen y desplazan estructuras vecinas. La distorsión de la cavidad uterina que provocan puede ser causa de subfertilidad y del mismo modo, disminución en las tasas de embarazo; estas causas obligan a su tratamiento.

En por lo menos el 30 % de los casos, se produce SUA que cursan con morbilidades debido a ello como anemia secundaria al sangrado, presión pélvica con síntomas urinarios, estreñimiento y tenesmo.

Muchas mujeres tienen impactos sobre la vida social y su trabajo, que son muy dificultosos de poder evaluar y captar efectivamente en la consulta. Esto representa un gran impacto en su calidad de vida que afecta su productividad laboral y además su compromiso con las personas que las rodean. El distrés emocional que podrían provocar los síntomas severos producto de la miomatosis uterina, asimismo podría necesitar un enfoque multidisciplinario en conjunto con Salud Mental para mejorar la atención medica de estas pacientes con una patología tan prevalente.

Se calcula que en los Estados Unidos representa casi el 30 % de todas las hysterectomías en mujeres entre 18-30 años y se estima que los fibromas uterinos cuestan entre US\$ 5,9 y US\$ 34,4 mil millones anuales. Entre 1993 a 2003 causó un incremento en las admisiones en un 20 % en los hospitales de los Estados Unidos y sigue siendo el diagnóstico más frecuente como causa de hospitalización por condiciones ginecológicas en mujeres entre 15-54 años. De 1997 a 2015 la tasa de hysterectomía debida a miomatosis uterina disminuyó del 31,4% al 26,9% y en contraste cirugías alternativas como la miomectomía y la embolización de las arterias uterinas aumentó durante el mismo periodo.

Sangrado uterino anormal

El sangrado uterino anormal (SUA) es el síntoma más frecuente entre las pacientes sintomáticas.

Como definición, el SUA enmarca el concepto semiológico que se refiere a los *sangrados genitales que están por fuera de lo esperado en los eventos fisiológicos en la mujer* y que se originan en el útero, como órgano.

El sangrado uterino, puede clasificarse según FIGO, como se muestra en la **TABLA 1**.

CATEGORÍA	NORMAL	ANORMAL
Frecuencia	Ausente (no menstruaciones o sangrado) = amenorrea	
	Frecuente (< 24 días)	
	Normal (28 a 34 días)	
	Infrecuente (> 36 días)	
Duración	Prolongado (> 8 días)	
	Normal (menor a 8 días)	
Regularidad	Variación regular (del más corto al más largo ≤ 9 días)	
	Irregular (del más corto al más largo ≥ 10 días)	
Volúmenes de flujo	Abundante	
	Normal	
	Escaso	
Sangrado intermenstrual	No	
	Aleatorio	
	Cíclico	Ciclo temprano
		Mitad de ciclo
		Ciclo tardío
Hemorragia no programada con medicamentos hormonales (ejemplo: AO,	No se aplica (no en la medicación hormonal)	
	Ninguno (sobre la medicación hormonal)	

CATEGORÍA	NORMAL	ANORMAL
anillos o parches)	Presente	

TABLA 1. LÍMITES SUGERIDOS PARA VALORAR LA NORMALIDAD DEL CICLO MENSTRUAL

De acuerdo con la gravedad del síntoma, muchas pacientes encuentran realmente afectada su vida diaria, resolviéndose en depresión, aislamiento y ausentismo laboral, así como también comorbilidades asociadas a los sangrados abundantes.

En muchas ocasiones, las pacientes se sienten obligadas a permanecer en el hogar porque desconocen en qué momento podrán sufrir un episodio repentino de sangrado abundante que las avergüence en público, así como también no poder acceder a servicios higiénicos que les permita sobrellevar su situación.

Sensación de presión, dolor y dismenorrea

Cuando, debido a miomatosis, un útero aumenta suficientemente su tamaño, puede provocar sensación compresiva, lo que además puede derivarse en disminución de la capacidad de la vejiga para distenderse, generando polaquiuria e incontinencia urinaria.

Este mismo crecimiento puede producir compresión del recto generando de esta manera estreñimiento.

Los miomas laterales pueden incluso generar compresión ureteral, derivados en obstrucción e hidronefrosis.

Por lo general, estas pacientes con leiomiomas uterinos presentan dolor pelviano crónico y, en ocasiones, dispareunia, principalmente en la penetración profunda.

En algunos casos, como degeneración del mioma y/o su prolapso, puede generarse dolor pélvico agudo, que puede acompañarse, además, por fiebre y leucocitosis.

En las mujeres que presentan un mioma prolapso, típicamente tendrán dolor cólico, pérdida hemática o secreción serohemática.

Subfertilidad y pérdida de embarazo

Un síntoma frecuente acompañado de los leiomiomas es la subfertilidad. Se estima que aproximadamente el 2 al 3 % de los casos de subfertilidad se deben por completo a leiomiomas.

Existen muchos mecanismos propuestos que explicarían por qué los miomas causan esterilidad, entre ellos se encuentran los factores mecánicos en el transporte e implantación de gametos, alteraciones de la vasculatura uterina, efectos inflamatorios en el endometrio e impacto directo en la expresión de genes durante la ventana de implantación.

Entre los factores mecánicos están la oclusión de los orificios tubáricos y la alteración de las contracciones uterinas normales que impulsan a los espermatozoides o al óvulo, así como también, y uno de los más importantes, la deformidad de la cavidad endometrial.

Los cambios que generan inflamación endometrial y cambios vasculares que pueden entorpecer o impedir la implantación.

Se ha detectado un vínculo importante entre la subfertilidad y los leiomiomas submucosos, mayor que con los tumores situados en otro sitio. No tienen tanta fuerza las relaciones entre la subfertilidad y los leiomiomas intramurales y subserosos que no distorsionan la cavidad endometrial.

Distrés emocional

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define «calidad de vida» como «la percepción que un individuo tiene de su lugar en la existencia, en el contexto de la cultura y del sistema de valores en los que vive y en relación con sus objetivos, sus expectativas, sus normas, sus inquietudes. Se trata de un concepto muy amplio que está influido de modo complejo por la salud física del sujeto, su estado psicológico, su nivel de independencia, sus relaciones sociales, así como su relación con los elementos esenciales de su entorno».

La apreciación de calidad de vida está estrictamente relacionada con las diferentes necesidades de cada mujer, relativo a su sensación de bienestar, felicidad, conformidad o disconformidad y sensaciones con respecto al presente y futuro.

El dolor, la incertidumbre ante posibles accidentes por sangrados espontáneos, los sangrados uterinos anormales en cuantías excesivas llevan a un estado, no solo de incertidumbre, sino que en algunas mujeres deviene en aislamiento, reclusión, ausentismo laboral y a eventos importantes personales, ansiedad, depresión, entre otros.

La descripción de falta de control sobre su propio cuerpo o salud es un síntoma común relatado por gran número de pacientes con miomas uterinos sintomáticos. Síntoma que puede llevar a grandes afectaciones no solo emocionales, sino también financiera en su trabajo y sobre el sistema de salud.

Otras manifestaciones clínicas

En raras ocasiones, las mujeres con leiomiomas pueden presentar el llamado *síndrome de eritrocitosis miomatosa*; tal situación puede ser consecuencia de la producción excesiva de eritropoyetina por los riñones o por los propios leiomiomas. En ambos casos, el valor hemático se normaliza después de la histerectomía.

Los leiomiomas en ocasiones causan el *seudosíndrome de Meigs*. De manera tradicional, dicho síndrome comprende ascitis y derrame pleural, como alteraciones acompañantes de fibromas ováricos benignos. Sin embargo cualquier tumor pélvico, incluidos los leiomiomas quísticos grandes u otros quistes ováricos benignos, pueden ocasionar dicho conjunto de alteraciones. Su origen supuesto depende de la diferencia entre el riego arterial y el drenaje venoso y linfático que proviene de los leiomiomas. Después de la histerectomía, la ascitis y el hidrotórax muestran resolución.

Evaluación de afectación de la calidad de vida

Para lograr una evaluación cuantificativa acerca de la afectación de los síntomas sobre la calidad de vida de las pacientes, el médico tratante cuenta con una herramienta, tipo cuestionario, que mide en números de 1 al 5 cuánto afecta cada uno de los síntomas más frecuentes en la calidad de vida de las pacientes, siendo 1 «nunca», 2 «un poco», 3 «algo», 4 «bastante» y 5 «muchísimo».

Este cuestionario, que se presenta al final del capítulo, versa sobre síntomas de fibromas uterinos y calidad de vida relacionada con la salud (UFS-QOL), es un cuestionario específico desarrollado para evaluar los síntomas de los fibromas uterinos y su impacto en la calidad de vida

relacionada con la salud (CDVRS). El UFS-QOL se ha utilizado en varios estudios de tratamiento de fibromas uterinos, incluidos estudios de embolización de la arteria uterina, ablación térmica por radiofrecuencia, cirugía ecográfica guiada por resonancia magnética y tratamiento con medicación.

Miomatosis uterina: tratamiento médico

Progestinas: las progestinas orales o intramusculares podrían ser usadas para hemorragia uterina anormal asociada a miomatosis. En mujeres con sangrado uterino relacionado con miomas, el LNG-IUS ha mostrado reducir sangrado y mejorar la anemia; sin embargo, el volumen tumoral no se redujo.

Anticonceptivos orales: combinar estrógenos y progestinas es una estrategia para manejo de la hemorragia uterina anormal, esta terapia puede inducir atrofia endometrial y estabiliza el endometrio, pero el tamaño del mioma no cambia.

Moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERMs): son ligandos no esteroideos de los receptores estrogénicos con efectos agonistas o antagonistas dependiendo del tejido blanco. El raloxifeno ejerce efectos antiestrogénicos en los miomas, reduce la proliferación celular y no tiene actividad agonista endometrial. No hay evidencia suficiente para recomendarlos en disminución del tamaño o mejoría de los síntomas. El tamoxifeno no parece ser una opción dado su efecto agonista en endometrio y sus efectos adversos.

Inhibidores de aromatasa: en la premenopausia, su uso resulta en una elevación de los niveles plasmáticos de estradiol, por lo que no son convenientes para el manejo de los miomas. Sin embargo, pueden

contribuir al decremento local de los niveles de estradiol dentro de los miomas. Un estudio ha sugerido que pudieran controlar el sangrado. Los datos clínicos son limitados para usarlos como tratamiento médico para los miomas.

Análogos de GNRH: son compuestos sintéticos estrechamente relacionados con la molécula natural, los análogos agonistas inducen estimulación de la secreción de gonadotrofinas después de ocupar sus receptores, seguido por una desensibilización, bloqueando el eje de gonadotrofinas. Los antagonistas inducen bloqueo inmediato y un decremento de niveles de LH y FSH. Como consecuencia, tanto los niveles de estrógeno como de progesterona alcanzan niveles posmenopáusicos. Esta propiedad ha sido usada para manejo de los miomas. Pueden controlar el sangrado, así corrigen la anemia, y reducen el volumen de los miomas en un 50 %, lo que facilita los procedimientos quirúrgicos subsecuentes. La complicación más importante es la osteoporosis tras tratamientos prolongados (doce meses o más) y suele ser el factor limitante. Están aprobados para administración preoperatoria durante tres a seis meses, junto con suplementos de hierro, para facilitar la cirugía y mejorar la anemia antes de la cirugía.

Moduladores de los receptores selectivos de progesterona (SPRMs): la mifepristona y el acetato de ulipristal son tan efectivos en reducir los miomas como el volumen uterino. El volumen de los miomas se redujo en 17 a 57 % y el volumen uterino en 9 a 53 % tras el manejo con SPRMs comparado con placebo. Los SPRMs controlan el volumen uterino por un periodo prolongado de más de seis meses después de discontinuar el tratamiento. En el uso de la mifepristona hay tres desventajas: un aumento del 3 al 9 % de las transaminasas, oleadas de calor del 10 al 20 % y engrosamiento endometrial. El acetato de ulipristal normaliza el sangrado

menstrual en el 90 % de las pacientes induciendo amenorrea en torno al 75 %, y lo hace rápidamente, en una semana.

Tratamiento quirúrgico de miomas según ubicación

Miomas submucosos: miomectomía por vía histeroscópica (a mayor número de miomas en la cavidad, menor tasa de éxito del procedimiento). Es el tratamiento quirúrgico de primera línea en los miomas tipo 0 y 1 (grado de recomendación B) y en los de tipo 1 hasta 4 cm.

Miomas submucosos con componente intramural > 50% (miomas tipo 2): miomectomía por vía laparoscópica (algunos autores consideran la histeroscopia para el manejo del componente submucoso). En caso de miomas submucosos de gran tamaño, algunas publicaciones recomiendan utilizar análogos GnRH para lograr disminuir su tamaño pasando de un tipo 2 a un tipo 1 en profundidad miometrial y realizar el procedimiento en dos tiempos.

Miomas intramurales: miomectomía por vía laparoscópica/laparotómica (considerar vía laparotómica si hay mioma único mayor a 12 cm o más de tres miomas mayores a 6 cm).

Miomas subserosos: miomectomía por vía laparoscópica/laparotómica (considerar vía laparotómica si hay mioma único mayor a 12 cm o más de tres miomas mayores a 6 cm).

Histerectomía: en caso de miomas sintomáticos (sangrado, dolor, anemia refractaria al tratamiento) cuando la fertilidad no reviste interés (paridad cumplida). Puede ser por vía laparotómica, laparoscópica, vaginal o robótica.

Embolización de arterias uterinas (EAU): herramienta terapéutica sumamente importante para el tratamiento de la miomatosis uterina sintomática con conservación del órgano y para los casos en los que existen imposibilidad o riesgos para el tratamiento convencional. Beneficia a las mujeres con miomas sintomáticos, en las cuales la sintomatología requiera una intervención urgente, en las que la cirugía (laparoscopia o laparotómica) se encuentra contraindicada por riesgo quirúrgico, por imposibilidades técnicas, por obesidad de la paciente o por su negativa a la intervención. La embolización de arterias uterinas genera buen control del sangrado dentro de los seis meses de producido el procedimiento, sin embargo, existe muy poca referencia de la eficacia de la EAU en la resolución de los otros síntomas acompañantes de los miomas uterinos, como el dolor pélvico, la distensión abdominal y la polaquiuria. Los resultados más importantes se obtienen en los casos de miomas intramurales, constituyendo su principal indicación. En cuanto al grado de satisfacción post-tratamiento, según diversas publicaciones, entre el 62,5 % y el 93 % de las pacientes declararon su satisfacción tras un período de seguimiento de seis meses y en un 79 % de los casos refirieron estar dispuestas a repetir el procedimiento en el caso de que fuese necesario. El American College of Obstetrics & Gynecology (ACOG) especifica claramente que la embolización de miomas sintomáticos es un muy buen tratamiento para pacientes adecuadamente seleccionadas si es realizado por radiólogos intervencionistas expertos e indicado por el ginecólogo.

Miolisis: consiste en la destrucción *in situ* de los tumores por vía laparoscópica mediante láser NdYAG, electrocoagulación, radiofrecuencia o crioterapia. La ausencia de trabajos aleatorizados a largo plazo genera que no sea una práctica muy difundida en la actualidad.

Bibliografía

- (1) RIZK BRMB, KHALAF Y, BORAHAY MA (eds.). *Fibroids and Reproduction*. 1st ed. Boca Raton, FL: CRC Press; 2021.
- (2) WAMSTEKER K, DE BLOK S. Resection of intrauterine fibroids. In: Lewis BV, Magos AL (eds). *Endometrial Ablation*. Edinburgh, UK: Churchill Livingstone, 1993.
- (3) MUNRO MG, CRITCHLEY HO, FRASER IS. Research and clinical management for women with abnormal uterine bleeding in the reproductive years: More than PALM-COEIN. *BJOG*. 2017;124(2):185-189. <<https://doi.org/10.1111/1471-0528.14431>>
- (4) COMITÉ DE MEDICINA REPRODUCTIVA DE FLASOG. *Manejo médico de miomatosis uterina*, 2015.
- (5) ASADA H, YAMAGATA Y, TAKETANI T, MATSUOKA A, TAMURA H, HATTORI N, OHGANE J, HATTORI N, SHIOTA K, SUGINO N. Potential link between estrogen receptor-alpha gene hypomethylation and uterine fibroid formation. *Mol Hum Reprod*. 2008;14(9):539-545. <<https://doi.org/10.1093/molehr/gan045>>
- (6) HOFFMAN, SCHORGE, BRADSHAW, HALVORSON, SHAFFER. *Williams Ginecología. Masas Pélvicas*. 3° ed. McGraw-Hill; 2018, pp. 202-229.
- (7) BROSENS J, CAMPO R, GORDTS S, BROSENS I. Submucous and outer myometrium leiomyomas are two distinct clinical entities. *Fertil Steril*. 2003;79(6):1452-1454. <[https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(03\)00346-7](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(03)00346-7)>
- (8) FARHI J, ASHKENAZI J, FELDBERG D, DICKER D, ORVIETO R, BEN RAFAEL Z. Effect of uterine leiomyomata on the results of in-vitro fertilization treatment. *Hum Reprod*. 1995;10(10):2576-2578. <<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a135748>>
- (9) AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE, 2006. <[https://www.fertstert.org/issue/S0015-0282\(06\)X0166-8](https://www.fertstert.org/issue/S0015-0282(06)X0166-8)>
- (10) SUAREZ OCEGUERA J, DE LA CRUZ DE OÑA A, ORTEGA DUGROT Y, VASQUEZ LUNA F. Calidad de vida de pacientes con miomas uterinos, sintomáticas, tratadas con embolización de las arterias uterinas. *Revista Cubana de Tecnología de la Salud*. 2018;9(4):78-95. <<http://www.revtecnologia.sld.cu/index.php/tec/article/view/1299/888>>
- (11) SPIES JB, COYNE K, GUAOU GUAOU N, BOYLE D, SKYRNARZ-MURPHY K, GONZALVES SM. The UFS-QOL, a new disease-specific symptom and health-related quality of life questionnaire for leiomyomata. *Obstet Gynecol*. 2002;99(2):290-300. <[https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(01\)01702-1](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(01)01702-1)>

- (12) HARDING G, COYNE KS, THOMPSON CL, SPIES JB. *Health and Quality of Life Outcomes*. Washington DC: BioMed Central Ltd. Open Access. 2008.
- (13) KENZHEBEKOVNA SMAILOVA L, SAYATOVICH ISKAKOV S, SERIKBAEVNA TULETOVA A, AMIRZHANOVICH SHEGENOV G, AMANTAEVNA KASENOVA D. Assessing the Quality of Life of Patients with Symptomatic Uterine Fibroid. *Systematic Review Pharmacy*. 2020;11(2):176-182. <<http://dx.doi.org/10.5530/srp.2019.2.04>>
- (14) NAFEES BANO S, JAFRI MA, KAZMI QA, BEGUM W. Uterine Myoma Symptoms & Quality of Life. *JGWH*. 2017;4(1). <<http://dx.doi.org/10.19080/jgwh.2017.04.555630>>
- (15) WILLIAMS V, JONES G, MAUSKOPF J, SPALDING J, DUCHANE J. Uterine Fibroids: A Review of Health-Related Quality of Life Assessment. *J Womens Health*. 2006;15(7):818-829. <<https://doi.org/10.1089/jwh.2006.15.818>>

