

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL
ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA
POSTGRADO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA



Disertación previa a la obtención del título de
Ginecólogo Obstetra

**Valor de la miomectomía laparoscópica en pacientes
infértiles que acuden a la Clínica INFES en el
período comprendido entre enero del 2014 a
diciembre del 2015**

MONTÚFAR GUERRERO RAÚL ALBERTO

Director Académico: Dr. Vicente Salvador B.
Directora Metodológica: Dra. María Lucila Carrasco

QUITO 2016

**Valor de la miomectomía laparoscópica
en pacientes infértiles que acuden a la
Clínica INFES en el período
comprendido entre enero del 2014 a
diciembre del 2015**

DEDICATORIA

A Dios por haberme permitido llegar hasta aquí, siempre guiándome para superar cada prueba que se me presenta en el camino.
A mí querida familia, por todas las enseñanzas brindadas, las cuales me han permitido ser el hombre que soy y el profesional que seré.
A mi padre por los consejos y sabiduría compartida. A mi madre por el cariño, esfuerzo y sacrificio para ayudarme a llegar a donde estoy ahora. A mis hermanos Álvaro y Camila por mostrarme siempre el lado alegre de la vida, ustedes son la razón para mi constante superación.
A mis compañeros y jefes con los cuales comencé mi aventura de descubrir y el amor a la ciencia y la evidencia, pilares fundamentales de la atención a las pacientes.

AGRADECIMIENTO

En primer lugar, agradecer a mi familia quien me ha dado su apoyo constante durante los altos y bajos de este postgrado.

Una mención especial a mi Tío Guido Idrovo por su grande e incondicional apoyo en una de las épocas más duras del postgrado.

Al Dr. Vicente Salvador B., por brindarme su conocimiento y apoyo durante el principio y el final de esta etapa de mi vida.

A la Dra. Lucila Carrasco, por la guía brindada en para la realización de este texto.

A la Clínica INFES y en especial al Dr. Hugo Capelo quien me guio en la última etapa de mi postgrado y por permitirme y apoyarme para la realización de este trabajo de investigación.

Un agradecimiento también a la Facultad de Medicina de la PUCE y al Postgrado de Ginecología y Obstetricia por permitirme continuar ser siendo parte de esta gran familia.

ÍNDICE

DEDICATORIA	3
AGRADECIMIENTO	4
ÍNDICE	5
RESUMEN	11
CAPÍTULO I	12
INTRODUCCIÓN	12
CAPÍTULO II	15
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	15
2.1 MIOMATOSIS UTERINA	15
2.1.1 Epidemiología	15
2.1.2 Factores de riesgo.....	16
2.1.3 Pronóstico.....	17
2.1.4 Etiología	18
2.1.5 Patología.....	23
2.1.5.1 Características macroscópicas	23
2.1.5.2 Características microscópicas	23
2.1.6 Clasificación.....	24
2.1.7 Clínica	26
2.1.8 Diagnóstico	27
2.1.9 Tratamiento	30
2.1.9.1 Manejo expectante	31
2.1.9.2 Manejo clínico	31
2.1.9.3 Técnicas mínimamente invasivas	32
2.1.9.4 Manejo quirúrgico.....	33
2.1.9.4.1 Indicaciones para intervención quirúrgica.....	34
2.1.9.4.2 Histerectomía.....	35
2.1.9.4.3 Miomectomía abdominal.....	37
2.1.9.4.4 Miomectomía histeroscópica.....	38
2.1.9.4.5 Miomectomía laparoscópica.....	39
2.1.9.4.6 Técnica quirúrgica	41
2.2 INFERTILIDAD	45

2.2.1	Epidemiología	45
2.2.2	Etiología y factores de riesgo	47
2.3	MIOMATOSIS Y FERTILIDAD	49
2.4	MIOMAS Y EMBARAZO.....	51
2.5	MIOMAS: LOCALIZACIÓN Y TAMAÑO Y RELACIÓN CON FERTILIDAD	52
CAPÍTULO III.....		56
MATERIALES Y MÉTODOS		56
3.1	JUSTIFICACIÓN	56
3.2	PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN Y OBJETIVOS	60
3.2.1	Problema	60
3.2.2	Objetivos	60
3.2.2.1	General.....	60
3.2.2.2	Específico.....	60
3.3	HIPÓTESIS	61
3.4	CÁLCULO DE LA MUESTRA.....	61
3.4.1	Universo	61
3.4.2	Muestra.....	61
3.5	CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	63
3.6	RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.....	63
3.7	TIPO DE ESTUDIO	64
3.8	PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS.....	64
3.9	ASPECTOS BIOÉTICOS.....	65
CAPÍTULO IV		66
RESULTADOS		66
4.1	CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS	66
4.1.1	Edad.....	66
4.1.2	Estado civil.....	67
4.1.3	Nivel de instrucción	67
4.1.4	Historia obstétrica previa	67
4.1.5	Duración de la infertilidad	68
4.2	MIOMATOSIS UTERINA	69

4.2.1	Tipo de Miomatosis	69
4.2.2	Tamaño del mioma principal	70
4.2.3	Número de miomas	71
4.3	PATOLOGÍA ASOCIADA	71
4.4	MIOMECTOMIA LAPAROSCÓPICA.....	72
4.5	EMBARAZO	73
4.6	TABLAS CRUZADAS Y CÁLCULO DEL OR.....	76
4.7	ANÁLISIS ESTRATIFICADO.....	79
CAPÍTULO V		89
DISCUSIÓN.....		89
CAPITULO VI		98
CONCLUSIONES		98
CAPITULO VII		99
RECOMENDACIONES.....		99
BIBLIOGRAFIA		102

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 Tumorigénesis de los miomas.....	20
Figura 2 Interacciones entre hormonas ováricas, las vías de la β-Catenina, TGF-β, y MED12 en las células miomatosas	22
Figura 3 Método de clasificación pictórica usado en el sistema PALM-COEIN para el sangrado uterino anormal.....	25
Figura 4 Vista multiplanar del cuerpo uterino obtenida por ecografía 3D ..	29
Figura 5 Sitio de colocación de los trócares en la pared abdominal para la realización de una miomectomía laparoscópica.....	42
Figura 6 Clasificación de la miomatosis uterina según el PALM – COEIN de la muestra de pacientes con historia de infertilidad que acuden a la Clínica INFES con diagnóstico de miomatosis uterina en el período comprendido entre enero del 2014 a diciembre del 2015.....	69
Figura 7 Tamaño del mioma principal de la muestra de pacientes con historia de infertilidad que acuden a la Clínica INFES con diagnóstico de miomatosis uterina en el período comprendido entre enero del 2014 a diciembre del 2015.....	70
Figura 8 Resultados de embarazo post tratamiento de la muestra de pacientes con historia de infertilidad que acuden a la Clínica INFES con diagnóstico de miomatosis uterina en el período comprendido entre enero del 2014 a diciembre del 2015.....	74

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Efecto de la localización de los miomas y su tratamiento en las tasas de embarazo	62
Tabla 2 Edad de las pacientes con historia de infertilidad que acuden a la Clínica INFES con diagnóstico de miomatosis uterina en el período comprendido entre enero del 2014 a diciembre del 2015	66
Tabla 3 Edad recodificada de las pacientes con historia de infertilidad que acuden a la Clínica INFES con diagnóstico de miomatosis uterina en el período comprendido entre enero del 2014 a diciembre del 2015	66
Tabla 4 Embarazos llevados a término previos de las pacientes con historia de infertilidad que acuden a la Clínica INFES con diagnóstico de miomatosis uterina en el período comprendido entre enero del 2014 a diciembre del 2015	67
Tabla 5 Abortos previos de las pacientes con historia de infertilidad que acuden a la Clínica INFES con diagnóstico de miomatosis uterina en el período comprendido entre enero del 2014 a diciembre del 2015	68
Tabla 6 Años de infertilidad de las pacientes con que acuden a la Clínica INFES con diagnóstico de miomatosis uterina en el período comprendido entre enero del 2014 a diciembre del 2015	68
Tabla 7 Tamaño del mioma principal de las pacientes con historia de infertilidad que acuden a la Clínica INFES con diagnóstico de miomatosis uterina en el período comprendido entre enero del 2014 a diciembre del 2015	70
Tabla 8 Número de miomas de la muestra de pacientes con historia de infertilidad que acuden a la Clínica INFES en el período comprendido entre enero del 2014 a diciembre del 2015	71
Tabla 9 Patología asociada a la infertilidad de la muestra de pacientes que acuden a la Clínica INFES en el período comprendido entre enero del 2014 a diciembre del 2015	72
Tabla 10 Duración de la miomectomía laparoscópica de las pacientes con historia de infertilidad que acuden a la Clínica INFES en el período comprendido entre enero del 2014 a diciembre del 2015	73
Tabla 11 Pérdida sanguínea estimada durante la cirugía de las pacientes con historia de infertilidad que acuden a la Clínica INFES en el período comprendido entre enero del 2014 a diciembre del 2015	73
Tabla 12 Embarazo recodificado en las pacientes con historia de infertilidad que acuden a la Clínica INFES con diagnóstico de miomatosis uterina en el período comprendido entre enero del 2014 a diciembre del 2015	75
Tabla 13 Método de embarazo en las pacientes con historia de infertilidad que acuden a la Clínica INFES con diagnóstico de miomatosis uterina en el período comprendido entre enero del 2014 a diciembre del 2015	75

Tabla 14 Tabla cruzada entre Método de embarazo y embarazo recodificado en las pacientes con historia de infertilidad que acuden a la Clínica INFES con diagnóstico de miomatosis uterina en el período comprendido entre enero del 2014 a diciembre del 2015	76
Tabla 15 Tabulación cruzada entre Método de embarazo y embarazo recodificado con tratamiento mediante miomectomía laparoscópica en las pacientes con historia de infertilidad que acuden a la Clínica INFES con diagnóstico de miomatosis uterina en el período comprendido entre enero del 2014 a diciembre del 2015.....	77
Tabla 16 Tabulación cruzada entre Tratamiento mediante miomectomía laparoscópica y Embarazo recodificado en las pacientes con historia de infertilidad que acuden a la Clínica INFES con diagnóstico de miomatosis uterina en el período comprendido entre enero del 2014 a diciembre del 2015.....	78
Tabla 17 Estimación del Odds Ratio.....	79
Tabla 18 Tabulación cruzada y estimación de riesgo entre tratamiento mediante miomectomía laparoscópica, embarazo recodificado, estratificada por clasificación del mioma uterino.....	79
Tabla 19 Pruebas de homogeneidad de odds ratio	81
Tabla 20 Pruebas de independencia condicional.....	82
Tabla 21 Tabulación cruzada y estimación de riesgo entre tratamiento mediante miomectomía laparoscópica, embarazo recodificado, estratificada por edad	83
Tabla 22 Estimación de riesgo entre tratamiento mediante miomectomía laparoscópica, embarazo recodificado, estratificada por clasificación del mioma uterino	84
Tabla 23 Pruebas de homogeneidad de odds ratio	84
Tabla 24 Pruebas de independencia condicional.....	85
Tabla 25 Tabulación cruzada y estimación de riesgo entre tratamiento mediante miomectomía laparoscópica, embarazo recodificado, estratificada por número de miomas.....	86
Tabla 26 Estimación de riesgo entre tratamiento mediante miomectomía laparoscópica, embarazo recodificado, estratificada por el número de miomas.....	87
Tabla 27 Pruebas de homogeneidad de odds ratio	87
Tabla 28 Pruebas de independencia condicional.....	88

RESUMEN

Introducción: Los miomas uterinos son los tumores benignos ginecológicos más comunes, con una prevalencia variable de acuerdo al método diagnóstico. Dentro del amplio rango de síntomas que estos pueden producir, la infertilidad es uno de los más importantes debido no solo al impacto psicológico que produce en la pareja, sino también a la dificultad de tratamiento que presenta para el ginecólogo y al costo que representa para la salud pública. **Materiales y Métodos:** Los datos fueron recolectados de las historias clínicas tanto electrónicas como físicas de consulta externa de las pacientes seleccionadas, así como también de la base de datos del servicio de Imagen de la clínica. Se analizó los datos en el programa estadístico SPSS v22, con lo que se obtuvo el Odds Ratio, pruebas de homogeneidad e independencia condicional. **Resultados:** De la muestra recogida, un 54.9% fue sometida a una miomectomía laparoscópica. Del total de las pacientes un 38.5% se embarazó. La miomectomía laparoscópica mejora las posibilidades de embarazo en pacientes infértiles (OR 0.124 IC 95% 0.06 – 0.258). Se evidenciaron OR más significativos al realizar la segmentación por tipo de mioma, edad >35 años, y número de miomas. **Conclusiones:** Las pacientes intervenidas de miomectomía laparoscópica presentaron mayor probabilidad de embarazo que las no operadas. El número de miomas influyó de manera inversa en la probabilidad de embarazo luego de la cirugía. La edad disminuyó de manera significativa las posibilidades de embarazo en las pacientes operadas.

Palabras claves: Mioma uterino, infertilidad, miomectomía laparoscópica, Miomatosis uterina

CAPÍTULO I INTRODUCCIÓN

Los leiomiomas son los tumores uterinos más comunes, ocurriendo según lo establecido por la literatura mundial en un 5 – 77% de mujeres (1, 2), dependiendo del método diagnóstico utilizado. Estas tumoraciones benignas afectan a mujeres en edad reproductiva, incluso pudiendo convertirse un pequeño porcentaje en lesiones malignas (1); pudiendo producir una amplia variedad de síntomas como sangrado menstrual abundante, dolor pélvico, síntomas de presión pélvica, y dependiendo de su localización y tamaño incluso infertilidad (3).

El efecto de los miomas en la fertilidad y el consecutivo beneficio tras su remoción ha sido tema de gran discusión desde hace muchos años. Guías para el manejo de la miomatosis uterina e infertilidad han sido desarrolladas por la ASRM (*American Society of Reproductive Medicine*), así como la ESHRE (*European Society of Human Reproduction and Embryology*) y la Red LARA (*Red Latinoamericana de Reproducción Asistida*), y otras asociaciones que manejan el tema de la infertilidad, discutiendo el manejo más adecuado de estas tumoraciones, dependiendo de su localización y tamaño.

A pesar de que existe gran cantidad de literatura con respecto al tema de la miomatosis, la miomectomía laparoscópica, la influencia del tipo de mioma, su localización y su influencia con la infertilidad; la interpretación de la influencia que

estos tienen sobre la fertilidad es pobre. En muchos de estos no se tiene en cuenta la edad de las pacientes, duración de la infertilidad, otras etiologías relacionadas, entre otros.

Otra gran dificultad es que no existe una clasificación uniforme de la miomatosis uterina, por lo que los estudios en su gran mayoría no pueden ser comparados por completo.

Históricamente la miomatosis uterina se clasificaba en: pequeños, medianos y grandes elementos siendo una clasificación algo subjetiva difícil de replicar en estudios clínicos / epidemiológicos. Al tener conocimiento que la miomatosis puede producir lesiones difusas o localizadas, la FIGO (*Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia*) propuso una clasificación que tenga en cuenta la localización, tamaño y sitio de ésta, tratando de estandarizar la descripción de los miomas en los diferentes estudios.

La afectación que producen los miomas para la fertilidad tiene varios mecanismos como distorsión anatómica del cérvix, cavidad uterina y el ostium, impidiendo el paso adecuado de los espermatozoides hacia la parte proximal de las trompas. Adicionalmente, una anatomía tubo - ovárica alterada produciría dificultad para la recolección y transporte del óvulo. La miomatosis uterina afecta también el proceso de implantación, promoviendo una contracción uterina anormal, alterando la vascularización endometrial, y produciendo zonas de inflamación endometrial y secreción de sustancias vasoactivas.

Dentro de los posibles manejos quirúrgicos que existen, la cirugía mínimamente invasiva es el tratamiento de elección, siendo la histeroscopia el manejo de elección para miomas submucosos, y la laparoscopia el manejo de elección para un acceso abdominal.

Para cirujanos con la suficiente pericia para realizar suturas laparoscópicas, la laparoscopia es el método de elección para la realización de miomectomía. Al compararla con la cirugía abierta tradicional, la laparoscopia presenta una reducción en la caída del hematocrito postoperatorio, una recuperación más rápida, reducción del dolor y fiebre postoperatorios, menor número de complicaciones, pero con un tiempo operatorio mayor.

CAPÍTULO II

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1 MIOMATOSIS UTERINA

La miomatosis uterina (leiomiomas, fibromas o simplemente miomas) es la neoplasia benigna ginecológica más común en todo el mundo (1). Estas lesiones interrumpen la anatomía y funciones normales del útero, causando sangrado uterino excesivo, anemia, síntomas digestivos o incontinencia urinaria, dolor pélvico, infertilidad (implantación defectuosa del embrión, abortos recurrentes), parto pretérmino, obstrucción de la labor de parto, entre otros.

2.1.1 Epidemiología

Su prevalencia se estima que excede el 80% en mujeres de etnia negra, y se acerca al 70% las de etnia anglosajona y asiática para cuando éstas llegan a los 50 años. No existe evidencia clara acerca de su impacto en poblaciones hispanas, pero se presume que su prevalencia se aproxima a las de la etnia blanca (2). Se ha encontrado también que el pico de edad de presentación de la miomatosis uterina es de 35 - 39 años en mujeres de etnia negra, y de 40 – 44 años en las de etnia blanca (3).

La incidencia reportada varía del 5.4 – 77 %, dependiendo del método utilizado para su diagnóstico (examen clínico, ecográfico, quirúrgico, histológico o post

mortem). La dificultad para determinar una incidencia precisa de la miomatosis se presenta en que muchas de estas pacientes permanecerán asintomáticas, por lo que no serán diagnosticadas de miomas (3).

Análisis retrospectivos demostraron también que entre mujeres que se sometieron a histerectomía, 58 – 65% de mujeres negras presentaban miomatosis uterina en comparación con el 29 – 45% de las de etnia blanca, como indicación primaria para la cirugía (4-5). Además, los miomas diagnosticados en mujeres negras son significativamente más grandes, diagnosticados a más temprana edad, y se caracterizan por sintomatología más severa que los de las mujeres blancas (6).

Aproximadamente 200000 histerectomías, 30000 miomectomías y miles de embolizaciones de las arterias uterinas y ablaciones por ultrasonido son realizados anualmente solo en los Estados Unidos para la resolución o remoción de los miomas uterinos. El costo anual de estos tumores de estima entre los 5.9 a 34.4 billones de dólares (7).

2.1.2 Factores de riesgo

Dentro de los factores de riesgo identificados para el crecimiento de estos tumores se encuentra la nuliparidad, obesidad y la etnia negra. El riesgo se reduce consistentemente con el mayor número de embarazos a término, mujeres

con cinco embarazos a término tienen un cuarto del riesgo que las mujeres nulíparas ($P < 0.001$) (8). La obesidad incrementa el riesgo de desarrollar miomas en un 21% con cada 10 Kg de ganancia de peso ($P = 0.008$) (8).

Los anticonceptivos orales combinados (ACO) también reducen el riesgo de desarrollar miomatosis uterina, con un uso prolongado (mujeres que han tomado ACO por al menos 4 – 6 años, comparadas con mujeres que nunca los han utilizado: OR 0.8, IC 95% 0.5 to 1.2; mujeres que han tomado ACO por al menos 7 años comparadas con mujeres que nunca los han utilizado: OR 0.5, IC 95% 0.3 to 0.9) (9). La incidencia de miomatosis uterina también se ve reducida con el uso de medroxiprogesterona de depósito en comparación con mujeres que nunca la han utilizado (OR 0.44, IC 95% 0.36 a 0.55) (10).

2.1.3 Pronóstico

No existen muchos datos publicados acerca del pronóstico a largo plazo de estos tumores sin tratamiento, particularmente en mujeres asintomáticas al momento del diagnóstico. De acuerdo a Carlson et al, en un grupo de 106 mujeres sin tratamiento, observadas por un año, no existió diferencia significativa en la sintomatología ni en la calidad de vida (11). La evidencia indica que los miomas uterinos tienden a disminuir de tamaño luego de la menopausia (8).

2.1.4 Etiología

A pesar que desde hace muchos años se conoce que los miomas uterinos son tumores monoclonales que se originan de una única célula somática pluripotencial del miometrio, su origen preciso, así como los mecanismos que llevan a éste permanecen aún desconocidos (12).

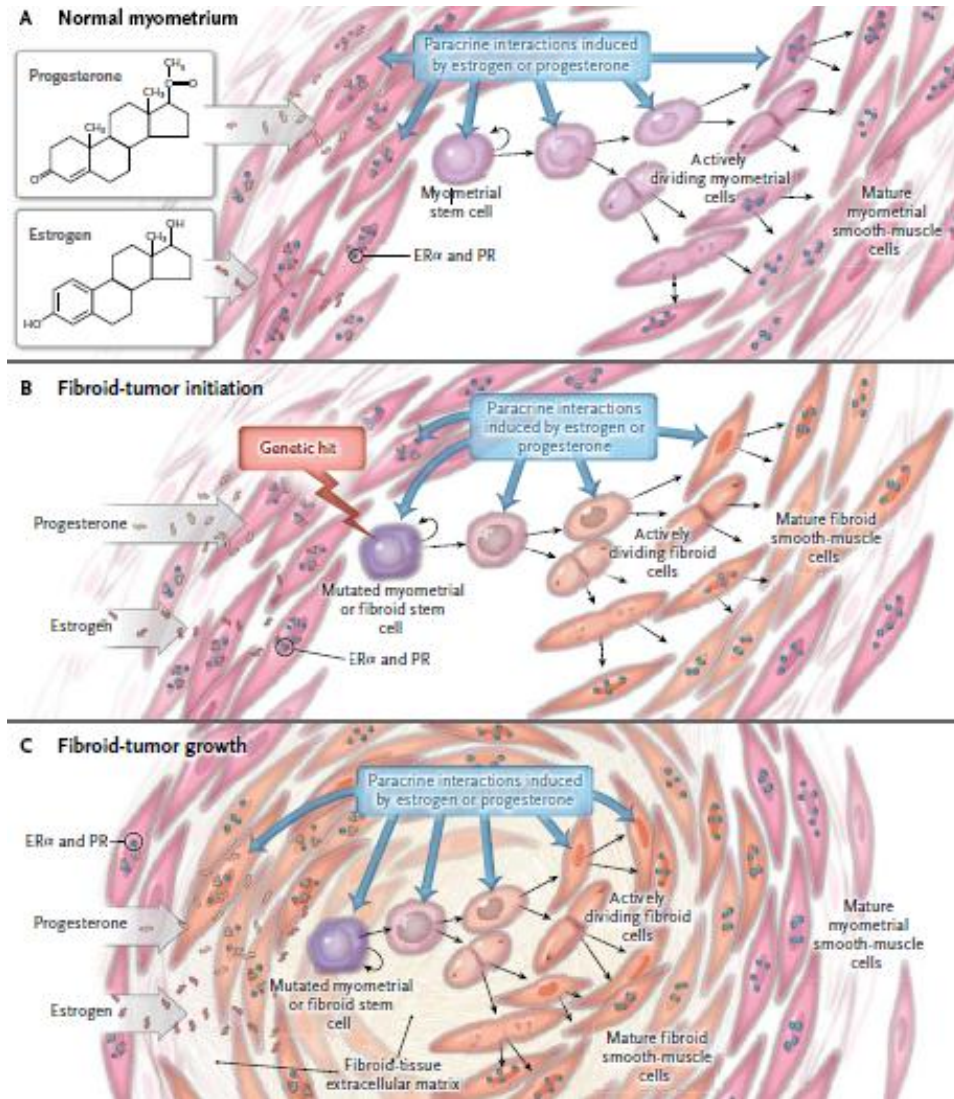
Una característica notable de estas tumoraciones es su dependencia de los esteroides ováricos (estrógeno – progesterona) (13) y su estimulación sobre las escasas células pluripotenciales de los miomas. La actividad ovárica es esencial para el crecimiento de los miomas, las variaciones en la producción de estos esteroides que se asocian con un embarazo temprano, así como también en el postparto, tiene un efecto dramático sobre el crecimiento de estos tumores (14 - 15).

En comparación con células miometriales normales o con las que conforman la población celular de los miomas, las células pluripotenciales de los miomas expresan mucha menor cantidad de receptores para estrógenos y progesterona. El crecimiento de las células pluripotenciales del mioma requiere la presencia de células miometriales con altos niveles de receptores para esteroides ováricos y sus ligandos, sugiriendo que la acción de las células pluripotenciales es mediada por las células miometriales normales con una interacción paracrina. (16, 17). Se cree además que este nivel de interacción sea el que mantenga la auto - renovación de las células pluripotenciales del mioma.

Se ha demostrado con ratas de laboratorio el papel clave que juega la β -Catenina sobre las células pluripotenciales del miometrio, a pesar de que no existe diferencia al momento de su cuantificación, probablemente debido al escaso número de células pluripotenciales que existen en el miometrio y en los miomas (18); ya que su delección experimental durante el desarrollo embrionario del útero causa una reducción del tamaño de éste y su consecutivo reemplazo por células adiposas. Así mismo su sobreexpresión causa crecimiento de tumores fibrosos en el útero (19).

La β -Catenina actúa en el momento que ingresa al núcleo celular, alterando funciones celulares claves (apoptosis, tumorigénesis y diferenciación). Se ha demostrado también que esta estimula la expresión del factor transformador de crecimiento $\beta 3$ (TGF- $\beta 3$), el cual induce proliferación celular y la formación de matriz extracelular en tejido fibroso humano (19). Este tejido fibroso además produce supresión de factores anticoagulantes locales en las células endometriales adyacentes, lo cual resulta en sangrado menstrual prolongado asociado a miomatosis uterina (20). (Figura 1)

Figura 1 Tumorigénesis de los miomas

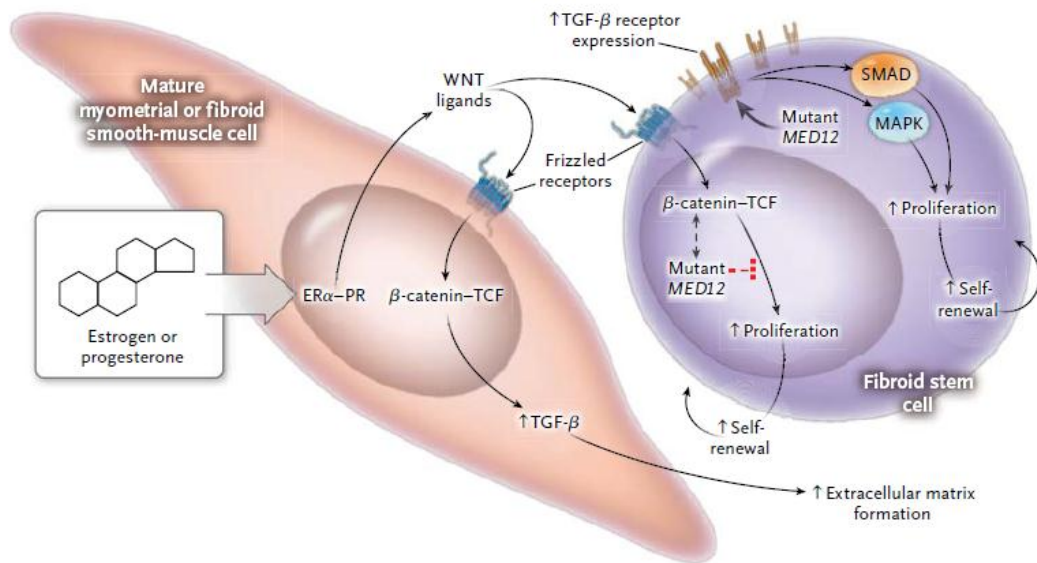


Tomado de Longo D, Bulun S, Uterine Fibroids. NEJM, 2013

Análisis genéticos de polimorfismos de nucleótido único han revelado 3 loci cromosómicos - 10q24.33, 22q13.1, y 11p15.5 – asociados con los miomas uterinos (22), siendo los más importantes los que envuelven al grupo de alta movilidad AT-hook 2 (HMGA2) y MED12. Los reordenamientos en el cromosoma 12q14-15 se han identificado en el 7.5% de miomas, causando sobreexpresión del gen HMGA2 y están fuertemente asociados a miomas gigantes. En células miomatosas, HMGA2 inhibe el envejecimiento celular mediante *downregulation* del p14ARF (21).

Al estudiar 225 pacientes, Mäkinen et al. encontraron que aproximadamente el 70% tenían mutaciones somáticas heterocigotas que afectan el gen MED12 en el cromosoma X (19), hallazgo que ha sido confirmado por otros estudios. MED12 es el encargado de regular varios procesos de transcripción en las células eucariotas. Además, limita el crecimiento de los tejidos en el periodo embrionario dependiente de la β -Catenina. Las alteraciones de MED12 producen aumento en la expresión del activador de β -Catenina, así como también activación de la vía del TGF- β (figura 2) (24). Además, se ha relacionado los mecanismos de metilación de ADN y modificación de histonas en los procesos de expresión genética, independientemente de la secuencia primaria de ADN.

Figura 2 Interacciones entre hormonas ováricas, las vías de la β -Catenina, TGF- β , y MED12 en las células miomatosas



Tomado de Longo D, Bulun S, Uterine Fibroids. NEJM, 2013

El rol primario del estrógeno y receptor de estrógeno α en el crecimiento de los miomas es permitir las respuestas del tejido a la progesterona, al inducir la expresión de receptores de ésta (13). El mioma es expuesto a estrógenos gracias a la secreción ovárica, así como también a la actividad de la aromatasa presente en este tejido (24). Se cree que la actividad local de la segunda es clínicamente relevante, ya que se ha demostrado unos mayores niveles de aromatasa en mujeres de etnia negra (25).

La importancia de la progesterona ha sido demostrada en laboratorio y en la clínica. El uso de progestinas en regímenes de reemplazo hormonal estimulan el crecimiento de los miomas en mujeres postmenopáusicas. La adición de progestinas a las terapias con agonistas de GnRH disminuyen el efecto inhibitorio de estos tratamientos sobre el tamaño de los miomas (26).

2.1.5 Patología

2.1.5.1 Características macroscópicas

Los miomas uterinos pueden localizarse en cualquier parte del útero, incluso en el cérvix o los ligamentos. Su localización más común es en el cuerpo uterino. La superficie de corte muestra un patrón espiral de las fibras musculares, usualmente de color más pálido que el miometrio. Lo más llamativo es la línea de demarcación del tumor con el tejido que lo rodea, formando un plano de clivaje que permite extirpar el mioma durante la cirugía. Este es la primera pista de malignidad para el patólogo, ya que esta división se pierde en esta transformación (27).

2.1.5.2 Características microscópicas

La división del miometrio que rodea al tumor es igualmente notoria en el microscopio. Las células del músculo liso son claramente elongadas, con citoplasma eosinofílico y núcleo en forma de cigarro. En el mioma uterino no

complicado, los núcleos son uniformes, las figuras mitóticas son escasas o ausentes, las células son más densamente empaquetadas, dando la impresión de mayor celularidad dentro del tumor (27).

La forma de degeneración más común es la degeneración hialina, donde las células musculares son reemplazadas por colágeno, con apariencia de vidrio molido. La degeneración roja o necrobiosis ocurre comúnmente en el embarazo, pudiendo causar dolor y fiebre. Al microscopio se evidencia los remanentes celulares y sus núcleos (28).

Se pueden encontrar también diferentes variantes como el mioma celular, el mioma celular hemorrágico, mioma simplástico y la miomatosis difusa. Aún más raros patrones son la leiomiomatosis intravascular, el leiomioma benigno metastatizante, y la leiomiomatosis peritoneal diseminada (27), sin importancia para esta revisión.

2.1.6 Clasificación

En un intento por estadificar y uniformizar la etiología del SUA, la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) propuso la clasificación PALM-COEIN (pólipos; adenomiosis; leiomiomatosis; malignidad e hiperplasia; coagulopatías; disfunción ovulatoria; endometrial; no clasificada) (29). Sin embargo, la implementación de este sistema de clasificación dentro de la práctica

clínica diaria se ve obstaculizado por la falta de estandarización de los términos y las definiciones usadas para describir los hallazgos ultrasonográficos (30). Esto es necesario para la realización de estudios comparativos y metaanálisis, para poder establecer conclusiones indiscutibles en el tema.

El sitio de la lesión bien definida debe ser reportado usando la clasificación de la FIGO para los leiomiomas del útero:

Figura 3 Método de clasificación pictórica usado en el sistema PALM-COEIN para el sangrado uterino anormal



SM - Submucosa	0	Intracavitaria pedunculado
	1	<50% intramural
	2	≥50% intramural
0 - Otro	3	Contactos endometrio; 100% intramural
	4	Intramural
	5	Subserosa ≤50% intramural
	6	Subserosa <50% intramural
	7	Subserosa pedunculada
	8	Otro (especifique por ejemplo, cuello uterino, parásitos)
Leiomiomas híbridos (impacto tanto en endometrio y serosa)	Dos números están enumerados separados por un guión. De acuerdo a la convención, el primero se refiere a la relación con el endometrio mientras que el segundo se refiere a la relación con la serosa. Abajo un ejemplo.	
	2-5	Submucosa y subserosa, cada uno con menos de la mitad del diámetro en las cavidades endometriales y peritoneales, respectivamente

Modificado de Munro MG, Critchley HO, Fraser IS. *The FIGO classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years. Fertil Steril* 2011

2.1.7 Clínica

Solo un 20 a 50% de las portadoras de miomatosis uterina presentan síntomas. Estos varían dependiendo del tamaño, así como también la localización del mioma (31).

Uno de los más comunes es el sangrado uterino anormal (SUA), principalmente debido a los miomas submucosos y los intramurales con proyección endometrial, pudiendo causar inclusive una anemia severa. Se produce principalmente por (32):

- Incremento del tamaño de la superficie endometrial.
- Incremento de la vascularidad y flujo vascular de útero.
- Interferencia con la contractibilidad uterina normal.
- Ulceración endometrial de los miomas submucosos.
- Compresión del plexo venoso con el miometrio.

Al llegar la menopausia, los miomas tienden a regresiones, con lo que el sangrado cesa.

Otros síntomas que se pueden encontrar producidos en su mayoría por los miomas subserosos gigantes son los de tumoración pélvica. El tamaño uterino debe ser descrito en semanas menstruales, así como un útero gestante. Al alcanzar el tamaño de uno de 12 a 20 semanas ya puede ser palpado a la

exploración abdominal. La sintomatología de presión pélvica aparece cuando el útero incrementa de tamaño, ya que este comienza a presionar cada vez más al tracto urinario por delante y al recto sigma por detrás (33). La presión uterina anterior produce frecuencia urinaria, obstrucción de salida e incluso obstrucción ureteral que puede llegar a la hidronefrosis. Al existir presión posterior, la paciente manifiesta constipación o tenesmo.

Las pacientes con miomas uterinos pueden presentar en algunas ocasiones dolor, generalmente asociado a torsión de miomas pediculados o a degeneración roja durante el embarazo (28).

La miomatosis e infertilidad, uno de los temas centrales de esta revisión, será discutida en una sección posterior.

2.1.8 Diagnóstico

El diagnóstico de miomatosis uterina comienza con la sospecha clínica en mujeres con un útero aumentado de tamaño en el examen pélvico, o cuando ella refiere sangrado menstrual abundante.

La ecografía es el método más común de diagnóstico porque puede fácilmente y con un costo menor a otros métodos diferenciar un útero miomatoso de un gestante o una masa anexial (34). Hasta hace poco ésta era considerada precisa para el diagnóstico de miomas, especialmente los submucosos, con estudios que

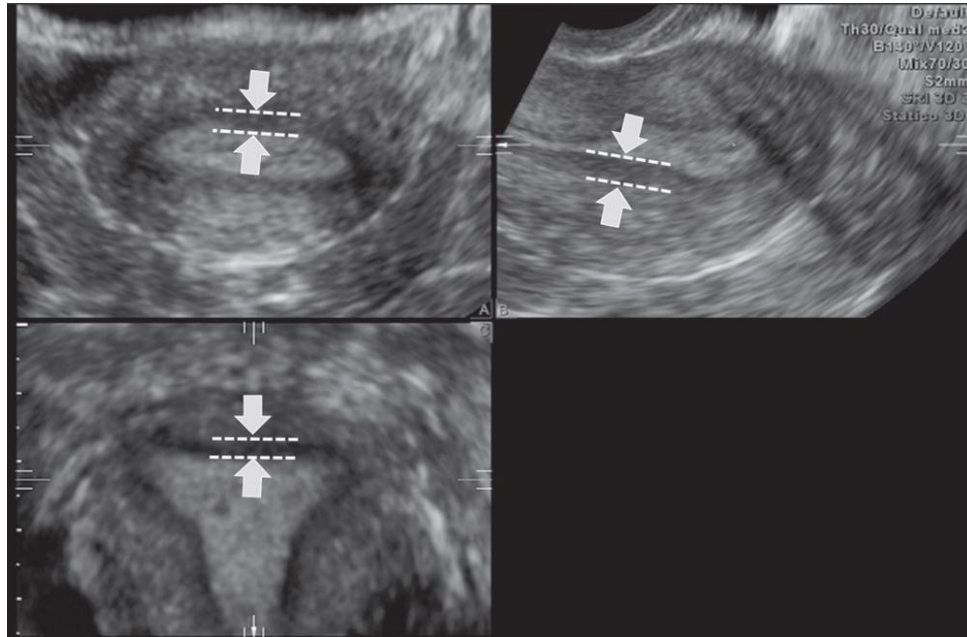
reportaban una sensibilidad de 100%, con especificidad del 94% (35). De acuerdo a Dueholm et al., la ecografía presenta una sensibilidad y especificidad del 69% y 83% respectivamente (36). Este mismo estudio informó una sensibilidad del 100% y especificidad del 91% para la RMN, la cual es considerada actualmente como el método más preciso para el diagnóstico.

Según el consenso MUSA (*Morphological Uterus Sonographic Assessment*), cada lesión debe ser descrita de acuerdo a su ubicación, tamaño y localización, pero esto no siempre es posible en lesiones mal definidas (30).

Este mismo documento también refiere que la ecografía transvaginal de alta resolución es mejor a la ecografía abdominal, ya que permite un análisis detallado del miometrio, con la desventaja del limitado campo de visión, por lo que, en úteros de mayor tamaño, la ecografía abdominal podría ser necesaria (30).

El tamaño de la lesión es dado por la medición de sus 3 planos ortogonales; en manos bien entrenadas la ecografía transvaginal puede identificar lesiones desde 5 mm. Igualmente es importante informar la distancia mínima de la lesión al endometrio y a la superficie serosa del útero, su ecogenicidad, sombra acústica y vasculatura medida por Doppler. Además de una caracterización adecuada del miometrio y sus lesiones, un examen adecuado también debe incluir la realización de una volumetría 3D en la que se defina la "*Junctional Zone*" (JZ) o zona de unión, de gran importancia en pacientes infértiles, y si es que presenta o no alteraciones por la presencia de los tumores.

Figura 4 Vista multiplanar del cuerpo uterino obtenida por ecografía 3D



La zona de unión puede ser vista debajo del endometrio (flechas y líneas punteadas)

Tomado de *Van den Bosch T et al. 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

La necesidad de exámenes de imagen más completos depende de los hallazgos clínicos encontrados en la paciente. Cuando se evidencia sangrado menstrual abundante, la ecografía transvaginal complementada con la infusión de solución salina en la cavidad endometrial (sonohisterosalpingografía), puede ayudar a caracterizar de mejor manera el grado de afectación endometrial por la presencia de miomas u otras patologías relacionadas, para una correcta clasificación de las

lesiones según la FIGO. Este estudio también ayuda a identificar permeabilidad tubárica en pacientes que presentan infertilidad (34). La desventaja de este método es que la calidad de la imagen que se obtiene depende en su gran mayoría de la deformación inducida por la solución salina en la cavidad uterina. Si es que la cantidad inyectada es demasiado baja, la deformación inducida es muy pequeña para dar imágenes de buena calidad. Esta cantidad a su vez es dependiente de la capacidad de la paciente para tolerar el malestar que produce la inyección de este contraste en el útero, lo que puede a su vez provocar ansiedad y estrés por el procedimiento (37).

La RMN como ya se definió es un método que, aunque más costoso, mucho más preciso para definir lesiones de menor tamaño, así como también la diferenciación de un mioma degenerado con una adenomiosis focal. Dentro sus desventajas se encuentra principalmente su elevado costo (38).

2.1.9 Tratamiento

A pesar de la alta prevalencia de la miomatosis uterina y su relativo elevado costo para la salud pública, existen pocos ensayos clínicos randomizados y guías clínicas que orienten hacia un tratamiento sistemático. Debido a que el tamaño, número, localización y presentación clínica de la miomatosis es marcadamente variada, el tratamiento debe ir dirigido hacia la sintomatología específica, tomado siempre en cuenta los deseos de fertilidad de la persona (34).

2.1.9.1 Manejo expectante

Como en toda enfermedad, el manejo clínico y/o quirúrgico no está exento de riesgos, por lo que en ciertas ocasiones el manejo expectante es una mejor opción. Mujeres sintomáticas con miomas de pequeño tamaño y cerca de la menopausia o las que no están buscando embarazarse se pueden beneficiar solo de tratamientos con analgésicos y hematínicos (39). Ha sido demostrado en estudios mediante RMN que los cambios en el tamaño de los miomas a lo largo de seis meses variaron de 89% de disminución a un crecimiento del 138%, con una media de 9% de crecimiento (40).

2.1.9.2 Manejo clínico

Existen varias opciones para el manejo clínico de esta patología. Actualmente los tratamientos aprobados por FDA para la miomatosis sintomática son: análogos de GnRH (acetato de leuprolide) y el DIU liberador de levonorgestrel (*Mirena®*, BayerAG, Berlín, Alemania). El leuprolide ha sido aprobado para la disminución del tamaño de los miomas, mientras que el Mirena se usa para el sangrado menstrual abundante no solo relacionado a miomatosis uterina (41). El leuprolide también ha sido utilizado para la disminución del tamaño prequirúrgico de los miomas (aunque esto dificulta la extracción por miomectomía, alterando la capsula de tumor) y en pacientes con anemia previa a la realización de un procedimiento quirúrgico (41).

En ensayos clínicos se estudia la utilidad de medicamentos como el ulipristal, proellex, mifepristona, asoprinil, inhibidores de la aromatasa y otros. El que más promete es el modulador selectivo de los receptores de progesterona, el ulipristal, reduciendo el sangrado menstrual y el tamaño de los tumores vs placebo (42), asimismo como no inferioridad con respecto al leuprolide (43).

Dentro de las desventajas de estos tratamientos se encuentra que solo pueden ser utilizados a corto plazo, por los significativos efectos secundarios y la falta evidencia de los riesgos y beneficios que presenta su uso prolongado (41).

Se han utilizado otras terapias con el objetivo de disminuir el sangrado menstrual, con este objetivo el ácido tranexámico se ha comprobado reduce el 50% del sangrado menstrual (44) pero no resuelve el problema principal. En esta misma línea se ha intentado usar AOC, AINES e incluso vitamina D, con resultados solo parciales y altas tasas quirúrgicas posteriores.

2.1.9.3 Técnicas mínimamente invasivas

La embolización de arterias uterinas usa microesferas gelatinizadas de un polímero acrílico para bloquear o reducir el flujo sanguíneo hacia el mioma, provocando un daño isquémico irreversible que se sigue de necrosis y disminución de tamaño de este (45). Este procedimiento ha demostrado reducción de 42% del leiomioma dominante, pero con complicaciones a corto y

largo plazo importantes, y altas tasas de reoperación en comparación con otros procedimientos (46).

En el 2004, la FDA aprobó la ablación por ultrasonido guiada por RMN (*ExAblate® 2000, InSightec, Haifa, Israel*). Esta utiliza ondas de ultrasonido de alta intensidad sobre el tumor, produciendo desnaturalización de las proteínas, daño celular irreversible y necrosis coagulativa. Se ha demostrado que ésta produce reducción discreta del tamaño uterino y de acuerdo a un 71% de las pacientes una disminución de los síntomas a los 6 meses del tratamiento, y un 51% una disminución a los 12 meses (47).

Estos tratamientos tienen la desventaja de su alto costo y dificultad de acceso para una población como la nuestra, además de que su uso en pacientes con infertilidad por miomatosis uterina no ha sido correctamente evaluada y según algunos estudios, puede tener efectos adversos sobre la fertilidad (44).

2.1.9.4 Manejo quirúrgico

Hasta hace más o menos 15- 20 años, las únicas alternativas para mujeres con miomas sintomáticos eran la histerectomía y la miomectomía. Hoy han aparecido muchas opciones de tratamiento para esta patología.

A pesar de conocer la superioridad de la miomectomía laparoscópica (mínimamente invasiva, menor estancia hospitalaria, menor formación de

adherencias, menores costos y mejor calidad de vida) (48), ésta requiere habilidades que no poseen todos los cirujanos, así como también equipos y tecnología que no están presentes en todas las casas de salud (49).

2.1.9.4.1 Indicaciones para intervención quirúrgica

Las indicaciones para realización de miomectomía son por lo general subjetivas, ya que dependen de los efectos que los miomas ejercen sobre la calidad de vida de la paciente y su habilidad para realizar actividades de la vida diaria (31).

De acuerdo al ACOG y la ASRM (*American Society of Reproductive Medicine*), las indicaciones de miomectomía son (31):

- Síntomas que interfieren con la calidad de vida
 - Sangrado uterino anormal
 - Síntomas urinarios
 - Síntomas de presión pélvica o dolor pélvico
- Infertilidad y abortos recurrentes
 - Después de excluir todas las otras causas
 - Miomas que distorsiona la cavidad uterina
- Resultados adversos del embarazo

Dentro del tema de la infertilidad, así como el de resultados adversos del embarazo, es en donde más controversia existe con respecto al tema de remoción quirúrgica, habiendo varios estudios que difieren en las indicaciones precisas y concluyen que se necesita más investigación (41).

The Fibroid Growth Study demostró variación extrema, así mismo como regresión en miomas de mujeres premenopáusicas (como ya se indicó antes), por lo que el crecimiento de los miomas no debe ser considerado como una indicación quirúrgica (40).

Las mujeres que escogen este método de tratamiento deben tener en cuenta el riesgo de recurrencia de los miomas. Se ha demostrado que las mujeres que presentan un parto luego de la miomectomía tienen menor riesgo de recurrencia (50).

2.1.9.4.2 Histerectomía

La histerectomía continúa siendo el tratamiento de elección para mujeres que han completado su deseo genésico. Es el único tratamiento que previene la recurrencia de la miomatosis (50), mientras permite el tratamiento concomitante de adenomiosis y patología cervical precancerígena. Estudios observacionales han demostrado que las mujeres histerectomizadas presentan mejorías en su calidad de vida de 1 a 10 años después de esta (51).

La histerectomía puede ser realizada por vía abdominal, vaginal, laparoscópica y robótica. La vía vaginal se asocia con menores complicaciones, pero el tamaño del útero miomatoso es prohibitivo en algunas mujeres (50).

Muchos estudios sugieren que la vía endoscópica es preferible por su menor morbilidad, pero este beneficio debe ser sopesado con el riesgo de diseminación de cáncer no diagnosticado cuando se usa morcelación de poder para la remoción del útero o de el o los miomas, lo que puede crear una diseminación peritoneal y disminuir la sobrevivencia en el extremo caso de encontrarse un cáncer (52). Actualmente, la magnitud de este riesgo es debatida, con la FDA (*Food and Drug Administration*) recomendando en contra del uso de morcelación de poder en las histerectomías de mujeres premenopáusicas que no son candidatas para resección en bloque y paneles de expertos del ACOG (*American College of Obstetricians and Gynecologists*) que desestiman este riesgo y lo atribuyen a la mala metodología de los estudios valoran este riesgo (53).

Los eventos adversos no son ajenos a este procedimiento, demostrándose que en mujeres sometidas a histerectomía abdominal se encontró un 28% de riesgo de complicaciones médicas y/o quirúrgicas (pérdida sanguínea importante, complicaciones de la herida quirúrgica, episodios febriles, lesión de órganos adyacentes) y 10% de riesgo de transfusión sanguínea (54).

Aunque las tasas de histerectomía han disminuido, la prevalencia de vida de la histerectomía es del 45%. Las histerectomías representan casi las tres cuartas

partes de todos los procedimientos para miomatosis, y las tasas varían considerablemente dependiendo de la región, por lo que existe cierta preocupación acerca del sobreuso de este procedimiento (55).

2.1.9.4.3 Miomectomía abdominal

Para mujeres que desean preservar su útero, la miomectomía es la mejor opción. El objetivo es remover los miomas visibles y accesibles, y reconstruir el útero. La miomectomía es la única modalidad de tratamiento para mujeres interesadas en su fertilidad futura (56).

La primera miomectomía abdominal exitosa fue realizada en los Estados Unidos por los hermanos Atlee en 1844 (57). En 1845, Washington Atlee ganó el premio de la Asociación Médica Americana por su innovador documento acerca de la realización de la primera miomectomía vaginal (58). Sin embargo, el considerado padre de la miomectomía abdominal y de la cirugía ginecológica moderna es Victor Bonney, quien se interesó en ésta debido a su propia tragedia personal, ya que su esposa no fue capaz de concebir hijos debido a la presencia de un útero aumentado de tamaño por la presencia de grandes miomas uterinos. Sometida finalmente a una histerectomía subtotal, el no tener hijos fue un golpe para Bonney, quien se convenció que debía haber enfoques quirúrgicos más conservadores para el manejo de las miomatosis uterina; este declaró que “la miomectomía es un logro quirúrgico mayor que la histerectomía”, inmortalizando

la frase “la cura sin deformidad o pérdida de la función debe ser el objetivo principal de toda cirugía” (59).

Tradicionalmente la miomectomía se ha realizado por laparotomía, pero actualmente la vía endoscópica está siendo cada vez más utilizada por las ventajas que esta ofrece (56).

A pesar de que se creía que las tasas de morbilidad asociadas a la miomectomía abdominal eran menores a las de una histerectomía, estudios posteriores demostraron que los riesgos en los dos procedimientos son similares (60). Se ha demostrado también que esta reduce significativamente los síntomas de menorragia (81% de resolución, rango 40-93%), con resultados similares para los síntomas de presión pélvica (61).

Otro riesgo importante es la posibilidad de que la cirugía termine en una histerectomía debido a complicaciones quirúrgicas o a una severa alteración anatómica por los miomas (62). Este riesgo parece ser pequeño (>1%), aun con úteros de tamaño importante (63).

2.1.9.4.4 Miomectomía histeroscópica

Los miomas submucosos pueden ser removidos por histeroscopia, la cual puede ser realizada por anestesia general o regional, incluso es realizada en la consulta en ciertos centros. Un análisis retrospectivo reciente demostró el cese de los

síntomas de sangrado en 90% de los casos luego un seguimiento de hasta 17 meses (64).

Las complicaciones más comunes en la cirugía histeroscópica son hemorragia (2.4%), perforación uterina (1%), laceración cervical (1 – 11%) y sobrecarga de líquidos por intravasación del medio de distensión. Complicaciones tardías son el síndrome de Asherman e infertilidad (65), con una incidencia en la segunda histeroscopia de hasta el 10%, pero puede ser mayor en ciertas circunstancias (66).

2.1.9.4.5 Miomectomía laparoscópica

A pesar de que este procedimiento ha sido realizado desde su descripción original por Semm en 1977 (67), el rol de la miomectomía para el tratamiento de la miomatosis uterina sintomática sigue siendo cuestionado, sin existir indicaciones precisas para su realización.

Muchos ensayos clínicos controlados la han comparado con la miomectomía abdominal, encontrando que la laparoscopia está asociada con menor dolor postoperatorio, menor estancia hospitalaria y recuperación más rápida, así como también menor pérdida sanguínea y menor caída de la hemoglobina, pero con mayores tiempos operatorios (68).

Se encuentra también en la literatura varios reportes de caso de ruptura uterina durante el embarazo luego de una miomectomía laparoscópica. Se especula que el mayor uso de electrocauterio para alcanzar una buena hemostasia, así como también las dificultades técnicas para la reconstrucción miometrial pueden ser las principales causas que predisponen a la ruptura (69).

Para disminuir el riesgo potencial de diseminación cancerígena, así como también reducir los tiempos operatorios se ha propuesto la realización de la miomectomía laparoscópica asistida (70), con extirpación de los miomas por mini laparotomía o vía vaginal.

En comparación con la mini laparoscopia, se demostró que es más sencilla, rápida y con la misma pérdida sanguínea si es que los miomas son anteriores, fúndicos o laterales. El tiempo operatorio y la pérdida sanguínea fue menor con la laparoscopia cuando los miomas fueron posteriores o localizados en los ligamentos anchos. La laparoscopia requirió menos analgesia, así como también menor estancia hospitalaria, pero el dolor postoperatorio y el tiempo necesario para una recuperación completa fue comparable con las 2 técnicas (71).

Tinelli, en un estudio prospectivo con 235 pacientes, no tuvo conversiones a laparotomía en 3 años y solo 1.2% de pacientes requirieron una segunda intervención quirúrgica por miomas recurrentes (72).

En un metaanálisis de Cochrane (73), se evidenció una significativa disminución de la pérdida sanguínea con el uso de misoprostol, vasopresina, bupivacaina,

epinefrina, ácido tranexámico, uso de torniquete pericervical y gelatinas con trombina. No hubo diferencia en la pérdida de sangre con el uso de oxitocina.

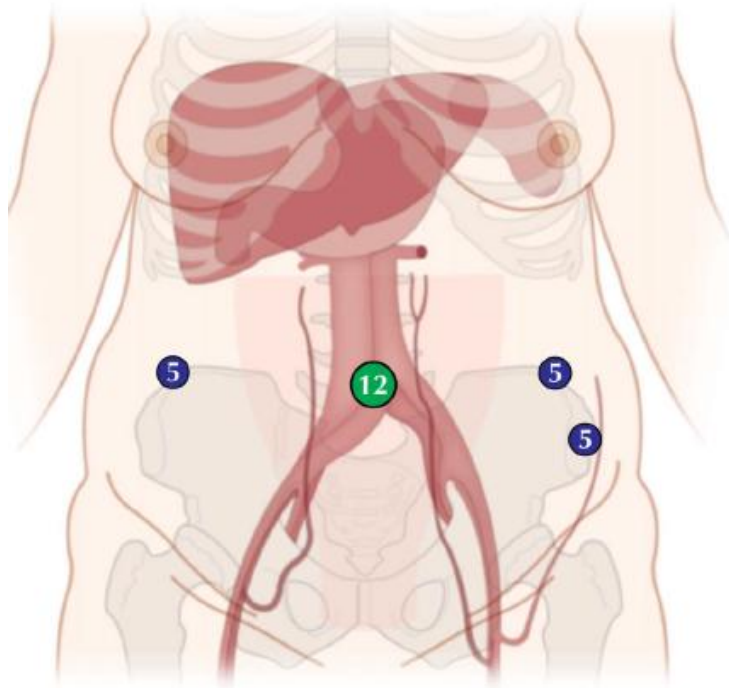
En estudios prospectivos, así como también en reportes de series de caso quirúrgicos, se ha evidenciado beneficio con respecto a la formación de adherencias con la laparoscopia (74). En el estudio de Stringer et al (75), en mujeres con una cirugía posterior se demostró la presencia de un menor número de adherencias con la miomectomía laparoscópica en comparación con la miomectomía abdominal. El número de adherencias fue mayor con incisiones uterinas posteriores. El colon sigmoideo fue el lugar de mayores adherencias uterinas, seguido por la vejiga, anexos, intestino delgado y peritoneo. La mayoría de adherencias anexiales se presentaron en personas con adherencias previas, realización de otro procedimiento además de la miomectomía o en miomectomías posteriores (76). Se ha demostrado también la eficacia del uso de barreras anti adherencias durante la miomectomía laparoscópica (74).

2.1.9.4.6 Técnica quirúrgica

Con la paciente en posición de litotomía, y después de una valoración bajo anestesia general, se introduce un manipulador uterino que permita la inyección de índigo carmín. No se recomienda el uso de antibióticos profilácticos incluso si es que va a realizar una histeroscopia diagnóstica. Usualmente se usa un trocar de 5 mm a nivel umbilical. Otros 3 trócares de 5 mm son insertados, uno en cada

cuadrante inferior, y otro a nivel del ombligo en el lado del cirujano. Uno de los puertos puede ser intercambiado por uno de 12 mm para entrada y salida de la aguja, así como también para la morcelación.

Figura 5 Sitio de colocación de los trócares en la pared abdominal para la realización de una miomectomía laparoscópica.



Tomado de *Falcone. Surgical Management of Leiomyomas. Obstet Gynecol 2013.*

Se puede inyectar vasopresina en la cápsula del tumor, y se recomienda el uso de un bisturí armónico, ya que se ha demostrado que mejora el tiempo operatorio, además de disminuir la pérdida sanguínea y el dolor postoperatorio (77).

Una incisión transversa se realiza sobre el mioma, hasta que este sea claramente visible. La incisión debe ser realizada evadiendo los cuernos uterinos, y también el área lateral de la arteria uterina. Se usa tracción – contracción para lograr la enucleación completa del mioma, con cuidado de no ingresar a la cavidad endometrial. La inyección de índigo carmín a través del manipulador uterino puede ayudar a identificarla. Luego de la enucleación, el tejido miometrial es cerrado por capas, como se lo realizaría en la técnica abierta. La incisión transversa facilita el cierre debido a la posición del cirujano y los trócares. Se debe usar suturas de absorción retardada, con una técnica entrecruzada. El cierre debe ser realizado lo más rápido posible, ya que los bordes miometriales continuarán sangrando hasta que no sean cerrados. La hemostasia debe ser realizada con una buena técnica de sutura y no con uso excesivo del electrocauterio.

El mioma puede ser removido por morcelación o mini laparotomía en casos de miomas muy grandes. Se puede usar barreras antiadherencias para prevenir la formación de éstas (74).

Las modificaciones de la técnica que reducen el número de puertos supuestamente disminuye el dolor, pero requiere mucha más habilidad que la técnica convencional sin claras ventajas (78).

2.2 INFERTILIDAD

La definición más comúnmente usada para definir la infertilidad es la imposibilidad de embarazarse con 12 meses de relaciones sexuales sin uso de métodos anticonceptivos (79). De acuerdo a la ASRM, se puede comenzar una evaluación antes de este lapso en mujeres mayores de 35 años, basados en los datos de la historia clínica o hallazgos del examen físico (80).

En la infertilidad primaria la pareja nunca ha sido capaz de concebir, mientras que en la secundaria existe dificultad para concebir, luego de haber tenido un embarazo previo (aborto o a término) (79).

2.2.1 Epidemiología

De acuerdo a estudios observacionales, aproximadamente 10 – 15% de parejas alcanzarán esta definición (81). Más de la mitad de estas parejas podrían concebir en los siguientes 36 meses (82); lo que se ha visto comprobado en ensayos clínicos, en los cuales el 4 – 5% de pacientes se embarazó espontáneamente entre la selección y el inicio del tratamiento. Ya que se cree que un gran número de pacientes que se definen como infértiles en realidad son capaces de embarazarse, en Europa se prefiere el uso del término subfertilidad para parejas con eficacia reproductiva disminuida (81).

Según Boivin (83), la prevalencia mundial es del 9% (rango 3.5 – 16.7% en países desarrollados y entre 6.9 y 9.3% en países menos desarrollados). De estos, solo el 56.1 y el 51.2% respectivamente acuden a consulta de infertilidad. Extrapolando estos datos a la población mundial, 72.4 millones de mujeres son actualmente infértiles, y de éstas solo 40.5 millones buscan asistencia médica (83).

Las características demográficas de nuestra población son diferentes a las de los países desarrollados, con causas de infertilidad que son más prevalentes como los episodios de ETS y/o EPI no tratadas adecuadamente (después de un episodio de EPI existe la probabilidad del 15% de infertilidad, 38% después del segundo y casi el 75% después de un tercero), abortos inseguros (según la OMS 5 millones de hospitalizaciones a nivel mundial) y otras que siguen en aumento (84). El aborto inseguro puede provocar laceraciones del cuello uterino, insuficiencia de cuello uterino, perforación uterina, infecciones y obstrucción de trompas, endometriosis, entre otros, contribuyendo de manera importante a la infertilidad (84).

De acuerdo a la OMS, en su reporte de discapacidad global, la infertilidad se encuentra mencionada dentro del grupo de discapacidades asociadas con causas prevenibles. También menciona la diferencia de la influencia de abortos inseguros y muertes maternas entre países industrializados (0.8%) y los otros (32.5%) (85).

Pero, contrario a lo que se puede llegar a creer, la incidencia de la infertilidad se ha mantenido relativamente igual a lo largo de las 3 últimas décadas. Los cambios dramáticos se han visto en las áreas de diagnóstico y tratamiento de esta patología. Tres factores son importantes en este tema: el desarrollo de mejores técnicas de reproducción asistida (ART) ha mejorado el estudio de los procesos reproductivos y las patologías que lo afectan; los cambios demográficos han provocado que las parejas busquen el embarazo a edades más tardías, cuando son biológicamente menos fértiles; y la mayor atención de los medios de comunicación hacia el tema han provocado que un mayor número de parejas busque atención médica por este tema (86).

2.2.2 Etiología y factores de riesgo

La infertilidad puede ser causada por varios factores y/o enfermedades de la mujer, el hombre o ambos. Dentro de las de mayor importancia para el ginecólogo se encuentran la enfermedad inflamatoria pélvica, endometriosis, síndrome de ovario poliquístico, miomatosis uterina, factores relacionados a la edad, alteraciones hormonales (prolactina, hormonas tiroideas), y muchas otras. El describir cada una de estas no es el enfoque de esta revisión bibliográfica.

Al analizar la bibliografía existente, igualmente existen varios factores de riesgo que puede influir en este tema:

- La exposición a toxinas como los solventes orgánicos, pesticidas y otros están fuertemente implicados con la infertilidad (87). Así mismo los fungicidas se han relacionado con abortos espontáneos (88).
- La disfunción ovárica puede ser causada por la pérdida o ganancia excesiva de peso, causando principalmente alteraciones a nivel del estrógeno circulante. Este peso excesivo también puede afectar los resultados de las técnicas de reproducción asistida (89).
- Uno de los principales factores es la edad materna. El pico de fertilidad femenino se encuentra de los 18 a los 24 años, comenzando a declinar a los 27 años y siendo mayor desde los 35. La reserva ovárica varía del 12% a los 30 años al 3% a los 40 (90).
- El consumo de cigarrillo interfiere con la foliculogénesis, transporte embrionario, receptividad endometrial y flujo de sangre hacia el miometrio. Los fumadores son 60% más probables de padecer infertilidad que los que no (91). El consumo de alcohol está asociado a niveles de estrógeno elevados, con la consiguiente reducción en la secreción de FSH, suprimiendo la foliculogénesis y causando anovulación (92).
- El tener antecedentes de enfermedades de transmisión sexual o enfermedad inflamatoria pélvica es una de las causas principales de infertilidad, pudiendo causar obstrucción tubárica, adherencias, cicatrices, entre otras.
- La exposición a quimioterapia causa disminución de la reserva ovárica después del tercer ciclo, y los niveles de FSH alcanzan niveles menopáusicos después del

cuarto ciclo, alterando también las cifras de inhibina B y la hormona antimülleriana (93).

2.3 MIOMATOSIS Y FERTILIDAD

Aunque la miomatosis puede que no sea la causa principal de la infertilidad, el 2 a 3% de casos de infertilidad se pueden atribuir a esta, cuando se excluyen todas las otras posibles causas (94).

Varios mecanismos han explicado cuál es la interferencia de los miomas dentro del proceso de fertilidad normal (95):

- Ocurrencia más común de ciclos anovulatorios.
- Desplazamiento del cérvix que reduce la exposición al esperma.
- Alargamiento o deformidad de la cavidad uterina que interfiere con la migración y transporte del esperma.
- Obstrucción proximal de las trompas de Falopio.
- Alteración de la anatomía tubo - ovárica, que interfiere con la captura de óvulo por parte de esta.
- Interferencia con las contracciones / peristalsis uterinas inducidas por prostaglandinas, que se supone ayudan a la migración espermática durante la ventana de implantación en la fase lútea del ciclo.

- Cambios endometriales (atrofia, ulceración, hiperplasia focal, pólipos), alteraciones vasculares (compresión venosa, ectasia venular y disminución del flujo sanguíneo) que distorsionan el proceso de implantación.
- Inflamación endometrial y secreción de factores de crecimiento y citoquinas (iniciando procesos de proliferación celular, diferenciación y angiogénesis) que también afectan el proceso de implantación.

El impacto de los miomas es más significativo a nivel del proceso de implantación. La disminución de las ondas peristálticas del miometrio ha sido demostrada por RMN en más de la mitad de pacientes con presencia de miomas intramurales (96). En un estudio de seguimiento, la RMN demostró retorno de la peristalsis normal en 14 de las 15 pacientes que se sometieron a miomectomía (1 abierta, 7 laparoscópicas, 7 mini laparotomías asistidas), con una tasa de embarazo del 40% (97). Se cree que la persistencia intrauterina de coágulos menstruales también interfiere en el proceso de implantación.

Otro de los puntos importantes de alteración es la distorsión del endometrio, disminuyendo su receptividad durante la ventana de implantación. La disrupción de la zona de unión (*junctional zone*) con el miometrio afecta negativamente los estadios iniciales de la implantación y la placentación subsecuente. Estudios han demostrado que existe alteración genética en la zona de unión comprometida,

como también en la pseudocápsula del mioma, incluyendo genes implicados en la localización celular, activando leucocitos y alterando la contracción muscular normal (98, 99).

2.4 MIOMAS Y EMBARAZO

La miomatosis uterina está asociada con un incremento significativo de abortos espontáneos; varios mecanismos han sido propuestos para explicar su ocurrencia. Éstos incluyen distorsión en el flujo sanguíneo uterino, alteraciones en el flujo sanguíneo hacia el endometrio, irritabilidad uterina, rápido crecimiento y alargamiento de los miomas durante el embarazo, dificultad de la cavidad uterina en crecimiento para acomodar el crecimiento del feto y la placenta e interferencia con una apropiada implantación y crecimiento placentario por parte de un endometrio pobremente desarrollado debido al mioma subyacente. La implantación en un endometrio adelgazado, pobremente vascularizado que se encuentra sobre un mioma submucoso está destinada a fallar porque el crecimiento y desarrollo apropiado del embrión y la placenta es imposible (100).

Ben – Nagi et al (101) estudiaron el efecto de los miomas en la implantación, demostrando en las mujeres con miomas submucosos menores concentraciones de glycodelina e interleucina 10 en la fase lútea media, demostrando la asociación entre este tipo de miomas y resultados adversos del embarazo.

En revisiones sistemáticas acerca del tema se ha encontrado aumento del riesgo de presentaciones anormales (OR 2.9, IC 95% 2.6 – 3.2), terminación del embarazo por cesárea (OR 3.7, IC 95% 3.5 – 3.9), parto pretérmino (OR 3.7, IC 95% 1.3 – 1.7) y aborto espontáneo (OR 1.6, IC 95% 1.3 – 2.0) (102).

2.5 MIOMAS: LOCALIZACIÓN Y TAMAÑO Y RELACIÓN CON FERTILIDAD

El mismo hecho de que los miomas sean más comunes en mujeres nulíparas en comparación con las multíparas indica una asociación de los miomas con la fertilidad. Varios estudios han investigado la relación que existe entre estos dos; sin embargo, los resultados obtenidos son dispares, la mayoría de estudios son mal diseñados, no están categorizados de acuerdo a edad y la cavidad endometrial no ha sido adecuadamente valorada en la mayoría de estos (95).

Con respecto a la localización, la literatura reporta disminución de hasta un 72% de las tasas de implantación cuando los miomas son submucosos (103), lo que ha llevado a la mayoría de endocrinólogos reproductivos a recomendar la resección de miomas submucosos antes de la realización de cualquier técnica de reproducción asistida. Luego de la resección histeroscópica de los miomas submucosos, las mujeres alcanzan tasas de embarazo comparables con el grupo de control sin miomas (104). De las mujeres que se sometieron a miomectomía,

40.4% lograron un embarazo espontáneo dentro de un año vs. 21.4% en la cohorte que decidió no realizarse miomectomía (105). La evidencia indica que la presencia de miomas submucosos reduce las tasas de implantación de un 11.5 a un 3% y las tasas de continuación de embarazo de un 30 a un 14%. Igualmente, las mujeres que continúan con el embarazo muestran un aumento del riesgo de aborto del 22 al 47% (106).

Ya en 1998 Elder – Geva et al. demostraron un efecto adverso en las tasas de continuación de embarazo en pacientes con miomas submucosos e intramurales, pero no se evidenció diferencia con los controles en pacientes con miomas subserosos (106).

Más actualmente Hart et al. reportaron menores tasas de implantación y continuación de embarazo en pacientes con miomas intramurales comparados con las que no (11.9% vs. 20.2% y 15.1% vs. 28.3, respectivamente) (107). En el 2004 Oliveira et al. (108) reportaron menores tasas de embarazo en el subgrupo de pacientes con miomas intramurales o subserosos mayores de 4 cm. en comparación con las pacientes con miomas menores de 4 cm. en su diámetro mayor. No se evidenció diferencia en las tasas de nacidos vivos en las mujeres con o sin miomas. Ningún otro estudio ha demostrado la relación adversa entre el tamaño del mioma y peores tasas de implantación o embarazo.

En una de las últimas revisiones realizadas sobre el tema, Sunkara et al. (109), demostraron, al incluir en su metaanálisis 6087 ciclos de IVF, que la presencia

de miomas intramurales que no distorsionan la cavidad uterina reducen en promedio la tasa de nacidos vivos en un 21% (RR = 0.79, 95% IC: 0.70–0.88, P < 0.0001) y la tasa de embarazo en un 15% (RR = 0.85, 95% IC: 0.77–0.94, P = 0.002) por ciclo en comparación con las mujeres sin miomas.

Para demostrar la influencia de los miomas sobre los abortos recurrentes, Savarelos et al. demostraron que la resección de los miomas que distorsionan la cavidad uterina aumentó casi al doble la tasa de recién nacidos vivos (de 23.3 a 52.0% p < 0.05) (110). Benson et al. (112) también reportaron un aumento al doble en la tasa de abortos en 143 mujeres con miomas identificados por ecografía durante el ultrasonido del primer trimestre al compararlas con 715 controles ajustados para la edad (14% vs 7.6%, P < 0.5). Aunque el tamaño del mioma no se asoció con la tasa de aborto, la presencia de múltiples miomas puede ser un predictor significativo de aborto espontáneo.

En este momento no existe evidencia de que miomas más grandes ejerzan un peor impacto en las tasas de continuación de embarazo (102). Igualmente, las conclusiones son contradictorias, con autores que reportan que no existe influencia en las tasas de embarazo si es que el mioma no tiene repercusión sobre la cavidad endometrial, y otros que concluyen que la simple presencia de miomas tiene un efecto deletéreo sobre las tasas de embarazo.

La localización de los miomas también es importante en los resultados adversos del embarazo, asociándose con mayor riesgo de presentar sangrado de la segunda mitad, abruptio y ruptura prematura de las membranas (111).

Una de las quejas más comunes de las pacientes con miomatosis uterina durante el embarazo es el dolor (102). Este puede ser tan importante que requiere hospitalización para manejo del dolor. Se ha evidenciado que el analgésico más efectivo para estas pacientes es el ibuprofeno. Aunque se creía que este dolor era debido al crecimiento del mioma durante el embarazo, los episodios de dolor parecen no estar relacionados con el tamaño o crecimiento del mioma. Actualmente se considera que es debido a edema y áreas de infarto dentro del mioma (28).

Muchos otros factores que no están en relación con el mioma o su remoción también afectan las tasas de embarazo. Principalmente la edad > 35 años está relacionada con una importante disminución de las tasas de embarazo (113). En esta revisión, Fauconnier también señaló reducción de estas tasas en relación con obstrucción tubárica, factores masculinos y ovulatorios.

A pesar de la falta de consenso acerca de los beneficios de la resección de miomas intramurales, existe gran cantidad de evidencia de una apropiada recuperación del tejido miometrial luego del procedimiento y de que los tratamientos de infertilidad no se comprometen por la realización de la cirugía (114).

CAPÍTULO III MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 JUSTIFICACIÓN

Partiendo del conocimiento que, en el mundo, más de 72.4 millones de mujeres son actualmente infértiles (83) y la inversión que existe en las pirámides poblacionales, es de vital importancia determinar cuáles son los procedimientos más beneficiosos para resolver cada patología asociada con la infertilidad.

Actualmente se está produciendo un cambio en los hábitos de planificación familiar de la sociedad. Sin importar la carrera, estabilidad financiera y el encontrar o no a la pareja ideal, la humanidad está teniendo sus hijos cada vez más tarde (115).

Es conocido que la edad juega un papel crítico en la infertilidad, principalmente en la mujer, causando dificultades y complicaciones no previstas para la pareja. Incluso mujeres fértiles de 30 años, tienen solamente el 20% de oportunidad de concebir naturalmente cada mes (86).

Según el CDC (*Center for Disease Control*), las tasas de nacimiento en los Estados Unidos están en declive, a pesar del aumento poblacional (116). Esto, sumado a que la generación actual (milenials) no espera tener hijos hasta la mitad de sus 30's, aumentará las tasas de infertilidad, disminuyendo aún más las tasas de nacimientos.

Solamente este año 7 millones de hombres y mujeres en los Estados Unidos experimentará algún problema relacionado con la infertilidad, y necesitará ayuda a través de algún tipo de tratamiento de fertilidad asistida. De acuerdo a la SART (*Society for Assisted Reproductive Technology*) se realizaron aproximadamente 175000 ciclos de IVF en el 2013, un 6% más que en 2012 (117). Y a pesar de que los avances en la investigación y la ciencia ayudarán a muchas de estas parejas a procrear, para algunas simplemente será muy tarde.

Enfrentar los retos asociados con la infertilidad puede ser extremadamente estresante para la pareja, llevando inclusive a culpas innecesarias que pueden terminar separándola. La encuesta Infertility in America (115) encuentra que un 55% de individuos que han experimentado infertilidad creen que es más estresante que el estar desempleado, y un 61% cree que es más estresante que el divorcio.

E incluso teniendo todos estos factores en cuenta, el costo de los tratamientos de fertilidad continúa siendo la causa principal para prescindir de ellos (34%). Otros factores para no seguir tratamientos de fertilidad fueron el estrés del tratamiento (34%), impacto biopsicosocial seguido de impacto en la salud (30%) (115).

En este contexto poblacional, la miomatosis uterina toma gran importancia, al ser la tumoración ginecológica más común, con una prevalencia que aumenta de acuerdo a la edad (70% en poblaciones hispanas que alcanzan los 50 años) y

más aún en pacientes nulíparas, es de suma importancia el conocer qué procedimientos son beneficiosos para mejorar la fertilidad o los resultados de los tratamientos de reproducción asistida para ayudar a incrementar las posibilidades de lograr un embarazo y de mantenerlo.

Es más, se debe conocer cuán beneficioso es someter a una paciente que se encuentra en los últimos años de su vida fértil a un procedimiento previo a la realización de tratamientos de reproducción asistida, considerando el aumento en los costos, el tiempo de recuperación, que pueden hacer que termine con su vida fértil previo a la realización del tratamiento o que desista de continuar por el estrés que le ocasiona la intervención quirúrgica o los costos totales.

La realidad que existe en nuestra sociedad tiende a ser un poco diferente, ya que a pesar de que no existe una inversión marcada de la pirámide poblacional, debido a problemas como el embarazo adolescente, la falta de educación sexual y de métodos anticonceptivos, tabús ancestrales y una sociedad marcadamente patriarcal, el número de parejas que tienen problemas de infertilidad ha ido en aumento en los últimos años. Esto se ve agravado debido a la falta de estadísticas que nos indiquen exactamente cuál es la dimensión exacta de este problema en el país, ya que la mayoría de parejas con este problema no buscan atención médica y tienden simplemente a la resignación.

A pesar del aumento y crecimiento de las clínicas y profesionales especializados en infertilidad que ha experimentado nuestro país en estos últimos años, el costo

de estos tratamientos muchas veces los vuelve prohibitivos para la mayoría de la población.

La infertilidad constituye una enfermedad de gran importancia y repercusiones para las parejas que la padecen, por lo que debería estar considerada dentro de los seguros de salud públicos y privados. Actualmente ninguna aseguradora privada tiene cobertura para tratamientos de infertilidad en el país. Con lo que respecta a la salud pública, recién se está dando los primeros pasos, con el IESS que cuenta con un pequeño programa de infertilidad, del que muy pocas personas conocen, y el MSP recién ha comenzado un programa de infertilidad, pero que requiere de ayuda de clínicas externas, ya que no se cuenta con los equipos ni los laboratorios especializados para realizar estos tratamientos. Y esto se da principalmente en Quito, Guayaquil y Cuenca, dificultando aún más la masificación de estos servicios.

3.2 PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN Y OBJETIVOS

3.2.1 Problema

¿Cuál es el beneficio de la miomectomía laparoscópica sobre la posibilidad de lograr un embarazo en pacientes infértiles que acuden a la Clínica INFES con diagnóstico de miomatosis uterina?

3.2.2 Objetivos

3.2.2.1 General

- Determinar si las pacientes diagnosticadas de infertilidad que fueron sometidas a una miomectomía laparoscópica tuvieron mayor probabilidad de lograr un embarazo comparadas con las que decidieron o no fueron sometidas a este procedimiento.

3.2.2.2 Específico

- Determinar si es que el tamaño del mioma, tipo, número o edad de la paciente influyen sobre las tasas de embarazo después de una miomectomía laparoscópica por diagnóstico de infertilidad.

- Comprobar si es que los resultados obtenidos se asemejan o difieren de las conclusiones a las que llegan diferentes autores que estudian el mismo tema.

3.3 HIPÓTESIS

- La realización de una miomectomía laparoscopia en pacientes infértiles diagnosticadas de miomatosis uterina mejora las tasas de embarazo natural y por reproducción asistida.

3.4 CÁLCULO DE LA MUESTRA

3.4.1 Universo

Pacientes que acuden a la consulta con diagnóstico de infertilidad

- 2880 pacientes anuales por diagnóstico de infertilidad

3.4.2 Muestra

Teniendo en cuenta los datos recogidos por Casini et al (105), en el que se demuestra el efecto que produce la miomatosis dependiendo de su localización,

Tabla 1 Efecto de la localización de los miomas y su tratamiento en las tasas de embarazo

Table II. Effect of fibroid location and treatment on pregnancy rate.

Group	Treatment	No. of patients	No. of pregnancies	Pregnancy rate (%)	p Value
SM (n = 52)	With surgery	30	13	43.3	< 0.05
	Without surgery	22	6	27.2	
IM (n = 45)	With surgery	23	13	56.5	NS
	Without surgery	22	9	40.9	
SS (n = 11)	Without surgery	11	7	63.6	
IM-SS (n = 31)	With surgery	17	6	35.3	NS
	Without surgery	14	3	21.4	
SM-IM (n = 42)	With surgery	22	8	36.4	< 0.05
	Without surgery	20	3	15.0	

SM, submucosal; IM, intramural; SS, subserosal; IM-SS, mixed intramural-subserosal; SM-IM, mixed submucosal-intramural; NS, not significant.

Tomado de M. L. Casini et al., 2006 (105)

Vemos que los resultados para miomatosis SM-IM (en los que se encuentra significancia estadística), con cirugía la proporción de embarazos es de 0,364, y sin cirugía la proporción de embarazos es de 0,15, para una significancia del 5% y un poder del 80%, el tamaño de muestra (corregido) sería de 148: 74 para el grupo estudio y 74 para el grupo control (los resultados fueron calculados con el programa WinPepi, versión 11.5).

3.5 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Casos

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años
- Presencia de miomatosis uterina
- Realización de miomectomía laparoscópica

Criterios de exclusión:

- Pacientes mayores de 45 años
- Presencia de miomatosis difusa
- Presencia de miomas híbridos
- Realización de miomectomía abdominal o histeroscópica
- Datos incompletos en historia clínica
- Presencia de malformaciones müllerianas

Controles

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años
- Presencia de miomatosis uterina
- Manejo expectante de la miomatosis uterina

Criterios de exclusión:

- Pacientes mayores de 45 años
- Presencia de miomatosis difusa
- Presencia de miomas híbridos
- Datos incompletos en historia clínica
- Presencia de malformaciones müllerianas

3.6 RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Para la recolección de información se realizó una revisión exhaustiva y detallada de:

- Las historias clínicas digitales y físicas de las pacientes que acuden a la consulta externa de la clínica INFES, para determinar datos sociodemográficos, recabar información sobre infertilidad asociada a miomatosis uterina y resultados posteriores a la miomectomía laparoscópica en las pacientes sometidas a ésta.

- Los informes de las sonohisterosalpingografías, para determinar las características de los miomas y su localización
 - Análisis y categorización de los miomas de acuerdo a la clasificación PALM – COEIN de la FIGO (29).
- El archivo estadístico del área de quirófano, para determinar las pacientes que se sometieron a una miomectomía laparoscópica y los datos relacionados con esta.
- Las historias clínicas hospitalarias físicas, para recabar información faltante de las historias clínicas digitales, y ratificar la data recolectada.

3.7 TIPO DE ESTUDIO

Para el análisis de este tema se eligió un diseño de estudio analítico, observacional de Casos y Controles en tiempo retrospectivo.

3.8 PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS

Los datos fueron depurados en una base estadística en el programa Excel (MS Office Professional Plus 2016), para luego exportar al programa estadístico SPSS (*IBM - Statistical analysis software package 22.0*). Se obtuvo para variables demográficas porcentajes, promedios, medias, así como también se calculó el

OR para variables comparativas con significancia estadística valoradas con $p < 0.05$.

3.9 ASPECTOS BIOÉTICOS

El presente estudio siguió los lineamientos de la declaración de Helsinki y de Buenas Prácticas Clínicas de Investigación. Al ser este un estudio retrospectivo, no fue necesario un consentimiento informado previo ni se sometió a ningún riesgo a las pacientes. Se respetó la confidencialidad de los datos obtenidos y el anonimato (mediante el uso de siglas y números de historia clínica).

Previa aprobación del plan de tesis por parte de la Universidad y de la Dirección de la Clínica INFES, se realizó la revisión de las bases de datos e historias clínicas para la obtención de los datos y su posterior análisis.

CAPÍTULO IV RESULTADOS

4.1 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS

4.1.1 Edad

La población estudiada (n=182) tiene una media de edad de 35.5 años (± 5.4).

Tabla 2 Edad de las pacientes con historia de infertilidad que acuden a la Clínica INFES con diagnóstico de miomatosis uterina en el período comprendido entre enero del 2014 a diciembre del 2015

EDAD (años) n= 182						
Rango	Media	Mediana	Desviación Estándar	Varianza	Asimetría	Kurtosis
23	35.5	36	± 5.4	29.4	- 0,3	-0.7

Al recodificar la variable edad se obtuvo los siguientes resultados:

Tabla 3 Edad recodificada de las pacientes con historia de infertilidad que acuden a la Clínica INFES con diagnóstico de miomatosis uterina en el período comprendido entre enero del 2014 a diciembre del 2015

EDAD RECODIFICADA n= 182	Frecuencia	Porcentaje
< 35	77	42,3
> 35	105	57,7
Total	182	100,0

4.1.2 Estado civil

En relación al estado civil un 81.9% (149) de las pacientes evaluadas tenían pareja estable / casadas, un 12.6% (23) otro y un 5.5% (10) eran solteras.

4.1.3 Nivel de instrucción

De la muestra investigada, un 76.9% (140) tenía un nivel de instrucción superior, 19.8% (36) una instrucción secundaria, un 2.7% (5) instrucción primaria y un 0.5% (1) ninguna.

4.1.4 Historia obstétrica previa

La mayoría de pacientes de la muestra recogida no tenían ningún embarazo llevado a término (74.2% - 135), un 18.7% (34) tenían uno, el 6% (11) tenían 2, y el 0.5% (1) tenían 3 y 5 gestas previas llevadas a término cada una.

Tabla 4 Embarazos llevados a término previos de las pacientes con historia de infertilidad que acuden a la Clínica INFES con diagnóstico de miomatosis uterina en el período comprendido entre enero del 2014 a diciembre del 2015

GESTAS PREVIAS n=182						
Rango	Media	Mediana	Desviación Estándar	Varianza	Asimetría	Kurtosis
5	0.3	0	± 0.7	0.4	2.7	11.09

De la muestra recogida un 58.8% (107) no tenían ningún aborto, un 23.1% (42) tenían un aborto, un 9.9% (18) tenían dos abortos, y un 8.1% (15) tenían 3 o más abortos.

Tabla 5 Abortos previos de las pacientes con historia de infertilidad que acuden a la Clínica INFES con diagnóstico de miomatosis uterina en el período comprendido entre enero del 2014 a diciembre del 2015

ABORTOS PREVIOS n=1822						
Rango	Media	Mediana	Desviación Estándar	Varianza	Asimetría	Kurtosis
6	0.7	0	± 1.09	1.2	1.8	4.02

4.1.5 Duración de la infertilidad

Un 20.3% de la muestra (37) tenían 1 año de infertilidad, el 17% (31) tenían 2 años, el 14.3% (26) tenían 5. El caso que más años tenía era de 14.

Tabla 6 Años de infertilidad de las pacientes con que acuden a la Clínica INFES con diagnóstico de miomatosis uterina en el período comprendido entre enero del 2014 a diciembre del 2015

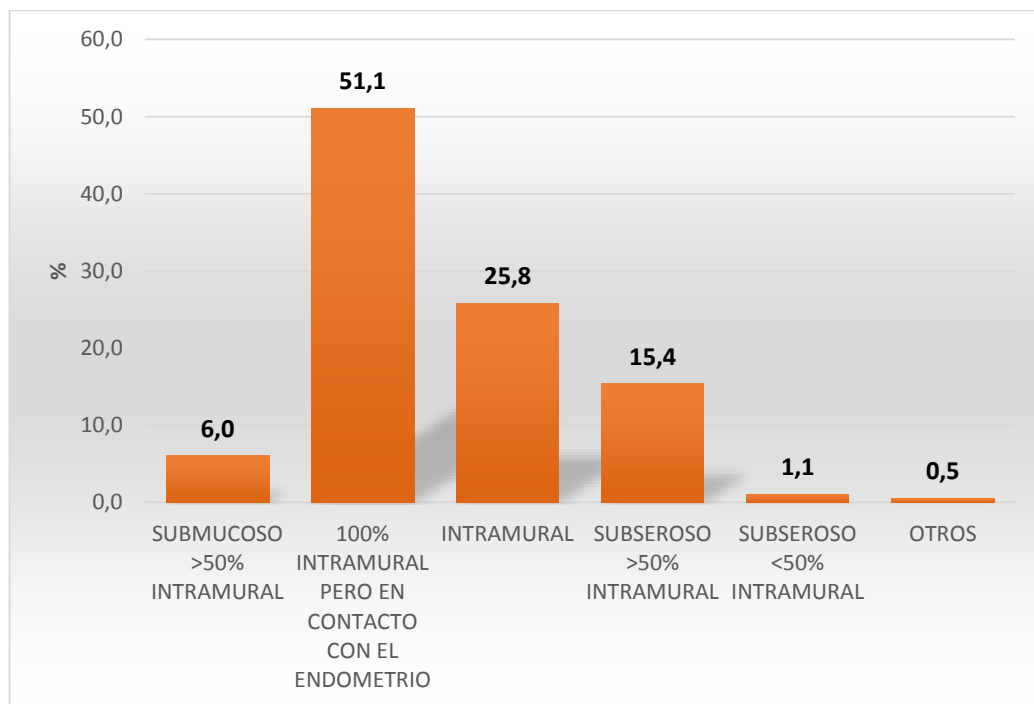
AÑOS DE INFERTILIDAD n=1822						
Rango	Media	Mediana	Desviación Estándar	Varianza	Asimetría	Kurtosis
13	4.1	4	± 2.9	8.4	1.07	0.7

4.2 MIOMATOSIS UTERINA

4.2.1 Tipo de Miomatosis

Con respecto a la clasificación de los miomas, 51.1% (93) mujeres tenían miomas 100% intramurales pero en contacto con el endometrio, 25.8% (47) presentaron miomas intramurales, 15.4% (28) miomas subserosos > 50% intramural, 6% (11) miomas submucosos > 50% intramural, 1.1% (2) miomas subseroso < 50% intramural y 0.5% (1) otro tipo de miomas.

Figura 6 Clasificación de la miomatosis uterina según el PALM – COEIN de la muestra de pacientes con historia de infertilidad que acuden a la Clínica INFES con diagnóstico de miomatosis uterina en el período comprendido entre enero del 2014 a diciembre del 2015

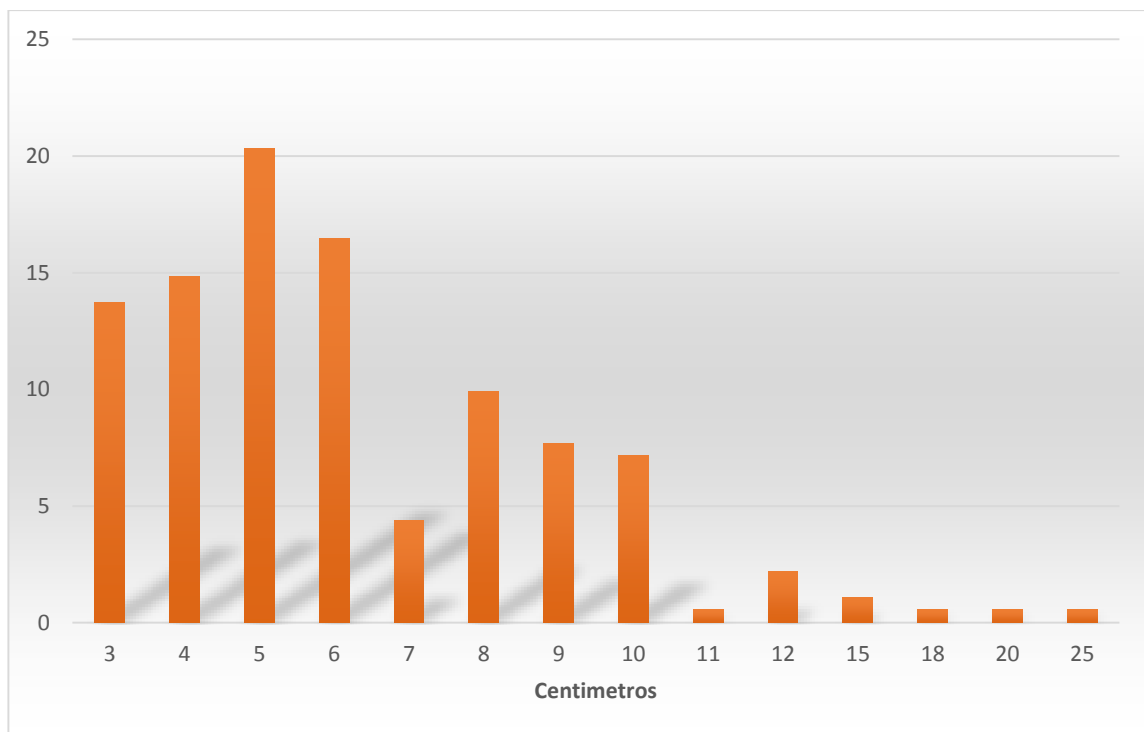


4.2.2 Tamaño del mioma principal

Tabla 7 Tamaño del mioma principal de las pacientes con historia de infertilidad que acuden a la Clínica INFES con diagnóstico de miomatosis uterina en el período comprendido entre enero del 2014 a diciembre del 2015

TAMAÑO DEL MIOMA PRINCIPAL (cm) n=1822						
Rango	Media	Mediana	Desviación Estándar	Varianza	Asimetría	Kurtosis
22	6.3	6	± 3.1	9.9	2.2	8.4

Figura 7 Tamaño del mioma principal de la muestra de pacientes con historia de infertilidad que acuden a la Clínica INFES con diagnóstico de miomatosis uterina en el período comprendido entre enero del 2014 a diciembre del 2015



4.2.3 Número de miomas

La mayoría de pacientes (55.5% - 101) tenía un solo mioma, el 21.4% (39) tenía 2 miomas y el resto (23% - 40) tenía 3 o más miomas.

Tabla 8 Número de miomas de la muestra de pacientes con historia de infertilidad que acuden a la Clínica INFES en el período comprendido entre enero del 2014 a diciembre del 2015

NÚMERO DE MIOMAS n=182						
Rango	Media	Mediana	Desviación Estándar	Varianza	Asimetría	Kurtosis
5	1.8	1	± 1.1	1.4	1.5	2.05

4.3 PATOLOGÍA ASOCIADA

Las principales patologías asociadas a infertilidad encontradas en la muestra fueron la endometriosis (18.7% - 34), el SOP (18.1% - 33) y la patología tubárica (11.5% - 21). Un 32.4% (59) de la muestra no presentó ninguna patología.

Tabla 9 Patología asociada a la infertilidad de la muestra de pacientes que acuden a la Clínica INFES en el período comprendido entre enero del 2014 a diciembre del 2015

Patología asociada n=182		
	Frecuencia	Porcentaje
NINGUNA	59	32,4
INFERTILIDAD MASCULINA	8	4,4
PATOLOGIA TUBARICA	21	11,5
ENDOMETRIOSIS	34	18,7
TRASTORNOS HORMONALES	4	2,2
TRASTORNOS ENDOMETRIALES	5	2,7
SOP	33	18,1
IDIOPATICA	1	0,5
MAS DE UNA	11	6,0
OTROS	6	3,3

4.4 MIOMECTOMIA LAPAROSCÓPICA

De las pacientes estudiadas, un 54.9% (100) de la muestra fue sometida a una miomectomía laparoscópica.

Tomando en cuenta solo estas pacientes, la duración promedio de la miomectomía fue de 109.8 ± 42.2 min.

Tabla 10 Duración de la miomectomía laparoscópica de las pacientes con historia de infertilidad que acuden a la Clínica INFES en el período comprendido entre enero del 2014 a diciembre del 2015

DURACIÓN DE LA OPERACIÓN (min) n=100						
Rango	Media	Mediana	Desviación Estándar	Varianza	Asimetría	Kurtosis
230	109.86	100	± 42.2	1784.64	1.82	4.3

Sin considerar el tamaño del mioma ni su localización, la pérdida sanguínea media fue de 209.5 ± 269.21 cc.

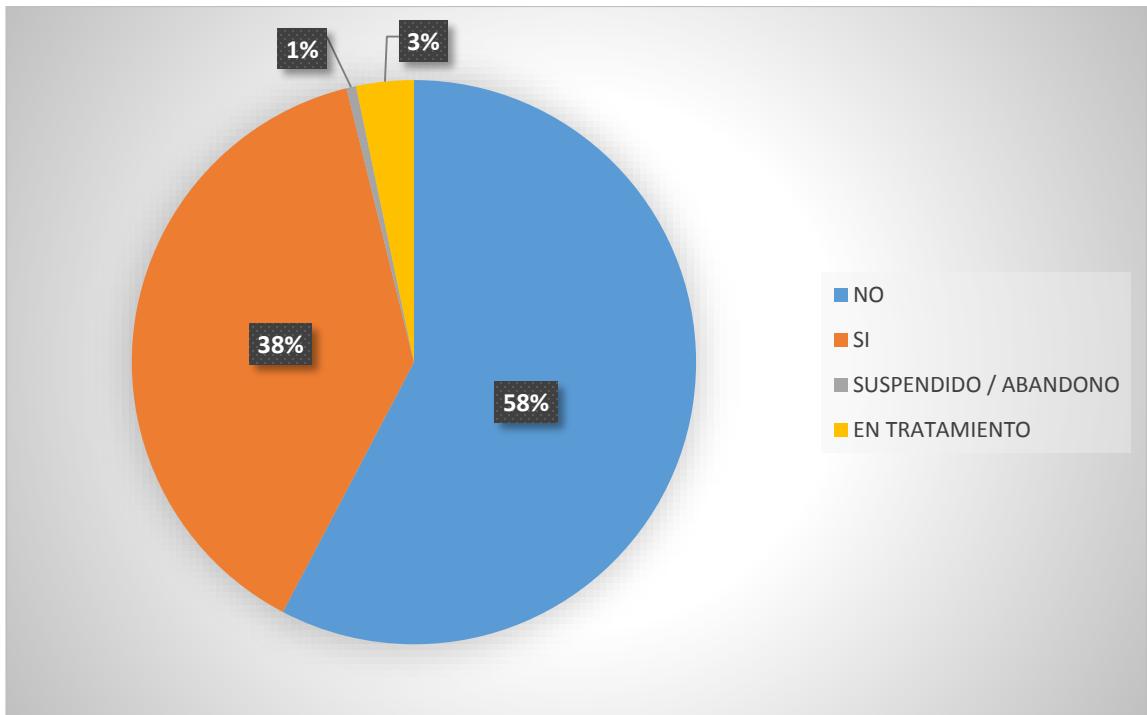
Tabla 11 Pérdida sanguínea estimada durante la cirugía de las pacientes con historia de infertilidad que acuden a la Clínica INFES en el período comprendido entre enero del 2014 a diciembre del 2015

CUANTIFICACION DE LA PERDIDA SANGUÍNEA (CC) n=100						
Rango	Media	Mediana	Desviación Estándar	Varianza	Asimetría	Kurtosis
1480	209.5	100	± 269.21	75475	2.64	7.7

4.5 EMBARAZO

De todas las pacientes estudiadas, un 57.7% (105) no se embarazó, un 38.5% (70) si se embarazó, el 3.3% (6) continuaban en tratamiento en el momento de la toma de la muestra y en un 0.5% (1) se suspendió o abandono el tratamiento.

Figura 8 Resultados de embarazo post tratamiento de la muestra de pacientes con historia de infertilidad que acuden a la Clínica INFES con diagnóstico de miomatosis uterina en el período comprendido entre enero del 2014 a diciembre del 2015



Considerando que las pacientes que suspendieron / abandonaron el tratamiento, y las que se encontraban en tratamiento no lograron el embarazo, se recodifico la variable embarazo obteniendo los siguientes resultados

Tabla 12 Embarazo recodificado en las pacientes con historia de infertilidad que acuden a la Clínica INFES con diagnóstico de miomatosis uterina en el período comprendido entre enero del 2014 a diciembre del 2015

Embarazo recodificado n=182		
	Frecuencia	Porcentaje
SI	70	38,5
NO	112	61,5

Al analizar solo la variable método de embarazo vemos que la mayoría de pacientes, 39.6% (72), fueron sometidas a fertilización in vitro, seguidas por la inducción de ovulación, e incluso un 7.1% se embarazo de manera natural.

Tabla 13 Método de embarazo en las pacientes con historia de infertilidad que acuden a la Clínica INFES con diagnóstico de miomatosis uterina en el período comprendido entre enero del 2014 a diciembre del 2015

Método de embarazo n=182		
	Frecuencia	Porcentaje
NATURAL	13	7,1
INDUCCION DE OVULACION	64	35,2
FIV	72	39,6
ICSI	29	15,9
OTROS	4	2,2

4.6 TABLAS CRUZADAS Y CÁLCULO DEL OR

Al comparar el método de embarazo con la variable embarazo recodificado se obtiene la siguiente tabla, en la que se puede observar que la inducción de ovulación es la que más embarazos produjo (56.3% - 36) y que la FIV fue el método que más falló (76.4% - 55) en producir un embarazo, sin tomar en cuenta el tratamiento de la miomatosis uterina.

Tabla 14 Tabla cruzada entre Método de embarazo y embarazo recodificado en las pacientes con historia de infertilidad que acuden a la Clínica INFES con diagnóstico de miomatosis uterina en el período comprendido entre enero del 2014 a diciembre del 2015

		Embarazo recodificado			
		SI		NO	
		Recuento	%	Recuento	%
Método de embarazo	NATURAL	13	100%	0	0%
	INDUCCION DE OVULACION	36	56,3%	28	43,8%
	FIV	17	23,6%	55	76,4%
	ICSI	3	10,3%	26	89,7%
	OTROS	1	25,0%	3	75,0%

Es importante mencionar también que la mayoría de pacientes con embarazo natural eran menores de 35 años, con inducción de ovulación la mayoría tenían menos de 35 años. En la categoría FIV la mayoría fueron mayores de 35 años, así como también las pacientes sometidas a ICSI y las que usaron otros métodos.

Al añadir la variable laparoscopia a la tabla anterior obtenemos los siguientes resultados:

Tabla 15 Tabulacion cruzada entre Método de embarazo y embarazo recodificado con tratamiento mediante miomectomia laparoscopica en las pacientes con historia de infertilidad que acuden a la Clínica INFES con diagnóstico de miomatosis uterina en el período comprendido entre enero del 2014 a diciembre del 2015

			Embarazo recodificado			
			NO		SI	
			Recuento	%	Recuento	%
NATURAL	Miomectomía laparoscópica	NO	0	0,0%	2	100%
		SI	0	0,0%	11	100%
INDUCCION DE OVULACION	Miomectomía laparoscópica	NO	17	81%	4	19%
		SI	11	25.6%	32	74.4%
FIV	Miomectomía laparoscópica	NO	33	86.8%	5	13.2%
		SI	22	64.7%	12	35.3%
ICSI	Miomectomía laparoscópica	NO	18	94.7%	1	5.3%
		SI	8	80%	2	20%
OTROS	Miomectomía laparoscópica	NO	2	100%	0	0%
		SI	1	50%	1	50%

De donde se puede inferir que la miomectomía laparoscópica aparentemente mejora los resultados de inducción de ovulación FIV e ICSI; no se puede realizar un análisis del resto de variables por la falta de muestra en ciertas categorías.

Al comparar estos datos por edad, se evidencio que en general las pacientes menores de 35 años tienen mejores resultados en los procedimientos de FIV e

inducción de ovulación. La mayoría de la muestra de inducción de ovulación tenía menos de 35 años. La mayoría de pacientes sometidas a FIV tenía más de 35 años.

Al cruzar las variables laparoscopia y embarazo recodificado obtenemos los siguientes resultados:

Tabla 16 Tabulación cruzada entre Tratamiento mediante miomectomía laparoscópica y Embarazo recodificado en las pacientes con historia de infertilidad que acuden a la Clínica INFES con diagnóstico de miomatosis uterina en el período comprendido entre enero del 2014 a diciembre del 2015

			Embarazo recodificado		Total
			SI	NO	
Tratamiento mediante miomectomía laparoscópica	NO	Recuento	12	70	82
		%	14,6%	85,4%	100,0%
	SI	Recuento	58	42	100
		%	58,0%	42,0%	100,0%
Total		Recuento	70	112	182
		%	38,5%	61,5%	100,0%

Al analizar la tabla de 2 x 2 sin pruebas estadísticas, se observa que las pacientes sometidas a miomectomía laparoscópica quedaron embarazadas en un mayor número que las que no (58% vs 42%), y la mayoría de las pacientes que no se operaron, no se quedaron embarazadas.

Tabla 17 Estimación del Odds Ratio

	Valor	Intervalo de confianza de 95 %	
		Inferior	Superior
Odds ratio para Tratamiento mediante miomectomía laparoscópica (NO / SI)	0.124	0.060	0.258

Al calcular el OR en la tabla anterior vemos que la miomectomía laparoscópica mejora las posibilidades de que ocurra un embarazo y ya que los intervalos de confianza no contienen la unidad, este resultado no se debe al azar.

4.7 ANÁLISIS ESTRATIFICADO

Tabla 18 Tabulación cruzada y estimacion de riesgo entre tratamiento mediante miomectomía laparoscópica, embarazo recodificado, estratificada por clasificación del mioma uterino

* La tabla fue dividida para una mejor visualización

Clasificación de mioma uterino				Embarazo recodificado		Total
				SI	NO	
100% INTRAMURAL PERO EN CONTACTO CON EL ENDOMETRIO	Tratamiento mediante miomectomía laparoscópica	NO	Recuento	5	27	32
			%	45.5%	54.5%	100,0%
		SI	Recuento	33	28	61
			%	54.1%	45.9%	100,0%
	Total		Recuento	38	55	93
			%	40.9%	59.1%	100,0%
Estimación de riesgo						
Clasificación de mioma uterino			Valor	Intervalo de confianza de 95 %		
				Inferior	Superior	
100% INTRAMURAL PERO EN CONTACTO CON EL ENDOMETRIO		Odds ratio para Tratamiento mediante miomectomía laparoscópica (NO / SI)		0.157	0.053	0.462

Clasificación de mioma uterino				Embarazo recodificado		Total
				SI	NO	
100% INTRAMURAL	Tratamiento mediante miomectomía laparoscópica	NO	Recuento	3	22	25
			%	12%	88%	100,0%
		SI	Recuento	14	8	22
			%	63.6%	36.4%	100,0%
	Total		Recuento	17	30	47
			%	36.2%	63.8%	100,0%
Estimación de riesgo						
Clasificación de mioma uterino			Valor	Intervalo de confianza de 95 %		
				Inferior	Superior	
100% INTRAMURAL		Odds ratio para Tratamiento mediante miomectomía laparoscópica (NO / SI)		0.078	0.018	0.345

Clasificación de mioma uterino				Embarazo recodificado		Total
				SI	NO	
SUBSEROSO > 50% INTRAMURAL	Tratamiento mediante miomectomía laparoscópica	NO	Recuento	4	16	20
			%	20%	80%	100,0%
		SI	Recuento	5	3	8
			%	62.5%	37.5%	100,0%
	Total		Recuento	9	19	28
			%	32.1%	67.9%	100,0%
Estimación de riesgo						
Clasificación de mioma uterino			Valor	Intervalo de confianza de 95 %		
				Inferior	Superior	
SUBSEROSO > 50% INTRAMURAL		Odds ratio para Tratamiento mediante miomectomía laparoscópica (NO / SI)	0.15	0.25	0.91	

Al subdividir por los tipos de miomas, vemos que el OR indica que la miomectomía laparoscópica mejora las posibilidades de embarazo en los miomas 100% intramurales pero en contacto con el endometrio, los 100% intramurales y los subserosos > 50% intramurales. Para las otras categorías no se puede calcular ya que tiene valores en 0.

Tabla 19 Pruebas de homogeneidad de odds ratio

	Chi cuadrado	gl	Sig. asintótica (2 caras)
Breslow-Day	1,197	3	,754
De Tarone	1,194	3	,754

Estos valores no son significativos (< 0.1), mostrándonos que el OR es homogéneo dentro de las diferentes categorías de clasificación del mioma uterino.

Tabla 20 Pruebas de independencia condicional

	Chi cuadrado	gl	Sig. asintótica (2 caras)
S de Cochran	33,550	1	0.000
Mantel-Haenszel	31,008	1	0.000

Estos resultados nos indican que estas variables no son independientes, con una significancia asintótica < 0.05 , por lo que al controlar la variable clasificación de mioma, hay una fuerte relación entre la miomectomía laparoscópica y embarazo.

Se recodifico la variable edad en una categórica tomando en cuenta como punto de corte 35 años para poder realizar el siguiente análisis.

Tabla 21 Tabulación cruzada y estimación de riesgo entre tratamiento mediante miomectomía laparoscópica, embarazo recodificado, estratificada por edad

Clasificación de mioma uterino				Embarazo recodificado		Total
				SI	NO	
< 35 años	Tratamiento mediante miomectomía laparoscópica	NO	Recuento	6	26	32
			%	18.8%	81.3%	100%
		SI	Recuento	37	8	45
			%	82.2%	17.8%	100%
	Total		Recuento	43	34	77
			%	55.8%	44.2%	100%
> 35 años	Tratamiento mediante miomectomía laparoscópica	NO	Recuento	6	44	50
			%	12%	88%	100%
		SI	Recuento	21	34	55
			%	38.2%	61.8%	100%
	Total		Recuento	27	78	105
			%	25.7%	74.3%	100%

Al analizar la tabla anterior sin el análisis de riesgo se evidencia que las pacientes menores de 35 años sometidas a miomectomía laparoscópica se embarazan en mayor proporción que las mayores de 35 años (82.2% vs 38.2%). Aun así, existe un mayor porcentaje de embarazos entre las pacientes operadas que las no operadas mayores de 35 años (38.2% vs 12%).

Tabla 22 Estimación de riesgo entre tratamiento mediante miomectomía laparoscópica, embarazo recodificado, estratificada por clasificación del mioma uterino

Estimación de riesgo				
Clasificación de mioma uterino		Valor	Intervalo de confianza de 95 %	
			Inferior	Superior
< 35A	Odds ratio para Tratamiento mediante miomectomía laparoscópica (NO / SI)	0.05	0.015	0.161
> 35A	Odds ratio para Tratamiento mediante miomectomía laparoscópica (NO / SI)	0.22	0.080	0.607

Al considerar los valores obtenidos por el OR se ve que el efecto sobre el embarazo de la miomectomía laparoscópica es mayor en las pacientes menores de 35 años (OR = 0.05 vs OR = 0.22). Adicionalmente los intervalos e confianza muestran que los dos valores son estadísticamente significativos.

Tabla 23 Pruebas de homogeneidad de odds ratio

	Chi cuadrado	gl	Sig. asintótica (2 caras)
Breslow-Day	3.619	1	0.057
De Tarone	3.518	1	0.061

Los resultados de significancia <0.1 nos indican que el OR de ambos estratos no es homogéneo.

Tabla 24 Pruebas de independencia condicional

	Chi cuadrado	gl	Sig. asintótica (2 caras)
S de Cochran	36.478	1	0.000
Mantel-Haenszel	34.169	1	0.000

Las significancias estadísticas de estas pruebas nos indican que al controlar la variable edad, existe una fuerte asociación entre las variables embarazo y tratamiento mediante miomectomía laparoscópica.

Tabla 25 Tabulación cruzada y estimación de riesgo entre tratamiento mediante miomectomía laparoscópica, embarazo recodificado, estratificada por numero de miomas

Clasificación de mioma uterino				Embarazo recodificado		Total
				SI	NO	
1 Mioma	Tratamiento mediante miomectomía laparoscópica	NO	Recuento	10	42	52
			%	19.2%	80.8%	100%
		SI	Recuento	32	17	49
			%	65.3%	34.7%	100%
	Total		Recuento	42	59	101
			%	%	%	100%
2-3 Miomas	Tratamiento mediante miomectomía laparoscópica	NO	Recuento	2	26	28
			%	7.1%	92.9%	100%
		SI	Recuento	21	15	36
			%	58.3%	41.7%	100%
	Total		Recuento	23	41	64
			%	35.9%	64.1%	100%
4-6 Miomas	Tratamiento mediante miomectomía laparoscópica	NO	Recuento	0	2	2
			%	0%	100%	100%
		SI	Recuento	5	10	15
			%	33.3%	66.7%	100%
	Total		Recuento	5	12	17
			%	29.4%	70.6%	100%

Al estudiar la tabla anterior claramente se evidencia que mientras aumenta el número de miomas disminuye el porcentaje de embarazos para las pacientes operadas y las que no. Así mismo el porcentaje de embarazos aumenta en las tres categorías si es que la paciente fue operada.

Tabla 26 Estimación de riesgo entre tratamiento mediante miomectomía laparoscópica, embarazo recodificado, estratificada por el numero de miomas

Estimación de riesgo				
Clasificación de mioma uterino		Valor	Intervalo de confianza de 95 %	
			Inferior	Superior
1 Mioma	Odds ratio para Tratamiento mediante miomectomía laparoscópica (NO / SI)	0.126	0.051	0.313
2 – 3 Miomas	Odds ratio para Tratamiento mediante miomectomía laparoscópica (NO / SI)	0.055	0.011	2.68
4 – 6 Miomas	Odds ratio para Tratamiento mediante miomectomía laparoscópica (NO / SI)	No valorable por presencia del 0 en una celda		

Al analizar los valores obtenidos por el OR se ve que el efecto sobre el embarazo de la miomectomía laparoscópica es mayor en las pacientes con 2-3 miomas comparadas con las de solo 1 solo mioma (OR = 0.055 vs OR = 0.126), a pesar que en el segundo los resultados se entrecruzan, resultando en un OR no significativo para esta categoría.

Tabla 27 Pruebas de homogeneidad de odds ratio

	Chi cuadrado	gl	Sig. asintótica (2 caras)
Breslow-Day	0.938	2	0.626
De Tarone	0.935	2	0.627

Los resultados de significancia >0.1 nos indican que el OR de los estratos es homogéneo.

Tabla 28 Pruebas de independencia condicional

	Chi cuadrado	gl	Sig. asintótica (2 caras)
S de Cochran	40.615	1	0.000
Mantel-Haenszel	38.103	1	0.000

Las significancias estadísticas demuestran que existe una asociación entre las variables embarazo y tratamiento mediante miomectomía laparoscópica al controlar la variable número de miomas.

No se realizó análisis estratificado con el tamaño de los miomas ya que, al segmentar la variable, las pacientes con miomas de mayor tamaño eran demasiado escasas.

CAPÍTULO V

DISCUSIÓN

De los resultados obtenidos en este estudio se evidenció que la media de edad era de 35.5 años \pm 5.4; al tomar este punto como corte para volverla una variable categórica, resulto en que la mayoría de pacientes tenía más de 35 años (57.7% vs 42.3%).

Este análisis es importante debido a que el 10% de mujeres comienzan una declinación de la función ovárica, caracterizada por disminución de número de folículos y un aumento de los oocitos de mala calidad, a partir de los 30-35 años (90 - 118), lo que influiría en otras variables, por lo que la evaluación de una adecuada función ovárica debería implementarse como criterio de selección en estudios y tratamientos de fertilidad.

La mayor parte de las pacientes de la muestra estudiada eran casadas o tenía una pareja estable, aunque también hubo mujeres infértiles que deseaban tener un hijo sin el apoyo de un compañero.

Además, fue evidente que la mayor parte de mujeres estudiadas tenían un nivel de instrucción superior (76.9%), lo que se podría explicar por los altos costos y la dificultad de acceso que existe en el país para la consulta y tratamientos de fertilidad.

La infertilidad primaria fue predominante en la muestra, con mujeres que no tuvieron ningún embarazo ni aborto previo a la realización del presente estudio.

Los años de infertilidad tuvieron un amplio rango que iba desde 1 hasta 14 años, pero la mayoría (20.3%) recién cumplió el criterio necesario para denominarla como infertilidad (1 año) según el criterio clásico de esta.

El tipo de mioma más comúnmente encontrado en la muestra fue el mioma tipo 3 (100% intramural, pero en contacto con el endometrio) seguido por los miomas intramurales y los subserosos > 50% intramurales. Hubo un caso de un mioma con componente intramural y cervical.

El análisis de esta distribución se puede explicar debido a la dificultad para la concepción que producen los miomas que alteran la cavidad endometrial (96, 98), la alteración de la *Junctional Zone* (94), y la alteración de las ondas peristálticas uterinas (97).

Los tamaños de los miomas encontrados en la muestra variaron de 3 a 25 cm, con la mayoría midiendo 5 cm y con una media de 6.3 ± 3.1 .

Más de la mitad de la muestra tenía un solo mioma (55.5%), seguido por las que tenían 2 miomas con un 27.14%. El número mayor de miomas fue de 6, con un 1.6%.

Dentro de las patologías asociadas que se encontraron, la principal fue la endometriosis (18.7%), seguida del SOP (18.1%) y la patología tubárica (11.5%). Estos resultados difieren de los encontrados por Mondragón (119) en Colombia y otros publicados por la OMS, en los que se reporta a la patología tubárica como la principal causa de infertilidad en países en vías de desarrollo y su relación con abortos inseguros y ETS (principalmente en África y Latinoamérica). La explicación a este fenómeno puede ser las variables socioeconómicas, como ya fue descrito desde 1988 por Farley (120) en el reporte multicentrico más grande hasta la fecha, en donde se relaciona las causas de infertilidad con diferentes estratos socioeconómicos.

Poco más de la mitad de las mujeres estudiadas fueron sometidas a una miomectomía laparoscópica (54.9%). Al analizar los tiempos quirúrgicos en estas pacientes podemos ver que estos tienen un rango muy variado que va de 1 hora hasta un poco más de 4 horas. Lo mismo se puede señalar con la cuantificación de la pérdida sanguínea, con pérdidas que van desde 20 cc hasta 1.5 litros, con lo que se podría discutir que estas dos variables dependen mucho del tamaño,

número y localización de los miomas, pero también uno de los factores importantes es la habilidad del cirujano para realizar el procedimiento (31, 68).

Sin tomar en cuenta la realización de miomectomía ni la edad de las pacientes, 58% de mujeres no lograron embarazarse, 38% si se embarazaron, 3% aún continuaban en tratamiento en el momento de la toma de muestra y un 1% de pacientes abandonaron el tratamiento. Considerando el peor resultado, que ninguno de estos dos últimos de pacientes se embarace, al recodificar la variable se obtiene que un 61.5% de la muestra no se embarazó y un 38.5% sí.

El 39.6% de pacientes del estudio fue sometido a FIV como método de reproducción asistida, seguido de la inducción de ovulación (35.2%). La ICSI y otros métodos fueron utilizados en menor cuantía, a pesar de sus mayores tasas de éxito, debido probablemente a sus mayores costos y dificultad técnica. Importante de mencionar en este punto es que la mayoría de pacientes en la categoría FIV tenían más de 35 años, y la mayoría de pacientes en la categoría inducción de ovulación tenían menos de 35 años. Aquí se puede discutir la influencia de algunas variables, como por ejemplo la reserva ovárica (90), niveles de ansiedad en la paciente por la infertilidad misma (115), costos, infraestructura adecuada, y otros que pueden influir de manera negativa en el resultado del embarazo. Varios estudios han comparado los resultados de FIV en mujeres con

y sin miomas, reportando una reducción de las tasas de embarazo en mujeres con miomatosis (121).

Al cruzar la variable método de embarazo con embarazo recodificado se puede evidenciar que la inducción de ovulación produjo mejores resultados que la FIV, dato que puede estar influenciado también por la edad de la paciente.

Al añadir al análisis anterior la variable miomectomía laparoscópica, se evidencia que un mayor porcentaje de las pacientes sometidas a cirugía se embarazaron mediante inducción de ovulación. El que un 64% de las pacientes operadas sometidas a FIV y un 80% de las sometidas a ICSI no se hayan embarazado podría estar influenciado por la edad de las pacientes de estos grupos.

El análisis de la tabla de embarazo recodificado con tratamiento mediante miomectomía laparoscópica nos muestra que el 58% de las pacientes operadas se quedaron embarazadas, y que la mayoría de pacientes no operadas (85.6%) no se quedaron embarazadas. Este análisis superficial se ve confirmado por el OR de 0.124 (IC 95% 0.06 – 0.258), con lo que se puede concluir que la miomectomía laparoscópica mejora las probabilidades de que ocurra un embarazo.

Al añadir un análisis estratificado por tipo de mioma, los resultados nos indican que la miomectomía laparoscópica mejora los resultados de embarazo en pacientes que presentan miomas 100% intramurales en contacto con el endometrio (OR= 0.157, IC95% 0.053 – 0.462), miomas 100% intramurales (OR= 0.078, IC95% 0.018 – 0.345), miomas subserosos >50% intramurales (OR= 0.15, IC95% 0.025 – 0.91). Estos OR son homogéneos y existe una fuerte relación entre estas variables al controlar la variable clasificación del mioma.

Se observa que aparentemente hay un mayor efecto en los miomas 100% intramurales que en los 100% intramurales que contactan el endometrio, contradiciendo la importancia que en teoría tiene la “Junctional Zone” para la implantación y desarrollo posterior del embarazo. Probablemente este efecto se deba a la influencia que tendría la edad en este análisis, ya que la mayor parte de pacientes en este grupo son menores de 35 años y en el otro no.

Estos datos se relacionan con los publicados por Somigliana (94), con un OR igualmente significativo para los miomas intramurales (OR = 0.8, IC 95% 0.6 – 0.9). Este mismo autor no encontró diferencia con los miomas subserosos.

En el último metaanálisis de Pritts (121) concluye que los miomas subserosos no afectan la fertilidad y que su extirpación no aporta beneficios. En cambio, con la

presencia de miomas intramurales que no afectan la cavidad endometrial se evidenció una disminución significativa de las tasas de embarazo, implantación y mayores tasas de aborto. También menciona que la miomectomía no influye de manera significativa en las tasas de embarazo y nacido vivos; mejoría que sí se evidenció en la miomectomía de los intramurales con componente submucoso,

En el 2010 Sunkara concluyó su revisión sistemática en la cual evaluó la interferencia de los miomas intramurales que no distorsionan la cavidad uterina con el resultado de la FIV. Los resultados indicaban una reducción significativa de los nacidos vivos y la tasa clínica de embarazo en estas mujeres.

En uno de los estudios más recientes, Somigliana (122) no encontró efectos negativos sobre el embarazo de los miomas 100% intramurales de hasta 50 mm.

El impacto de la edad se ve comprobado en el análisis estratificado por la variable edad recodificada, obteniendo que las pacientes < 35 años operadas (OR= 0.05, IC95% 0.015 – 0.161) tienen una mayor probabilidad de embarazo en comparación con las pacientes > 35 años operadas (OR= 0.22, IC95% 0.0–0.607). Los análisis posteriores indican que estos OR no son homogéneos y la

significancia estadística de las pruebas de independencia demuestran fuerte relación entre el embarazo y la miomectomía laparoscópica al controlar la edad.

Al dividir la variable número de miomas en 3 categorías vemos que la posibilidad de embarazo disminuye al aumentar el número de miomas con y sin miomectomía laparoscópica. Estos resultados son significativos, con 1 mioma (OR= 0.126 IC95% 0.051 – 0.313), pero con 2-3 miomas (OR= 0.155, IC95% 0.011 – 2.68) no hay significancia en el valor del OR y con 4 -6 no es posible calcularlo.

No se hizo cálculo con segmentación de la variable tamaño del mioma, ya que con cada categoría de la variable de segmentación se disminuyen la frecuencia de casos de la tabla principal, lo que no daba la posibilidad de calcular el OR.

Hasta el momento la evidencia no ha dado un consenso acerca de un tamaño operable ideal, con reportes conflictivos que no revelan efectos adversos en los resultados de FIV con miomas menores de 5 cm (123, 124) y otros que reportan disminución en las tasas de embarazo, continuación del embarazo y recién nacido vivo en los ciclos de FIV e ICSI con miomas 100% intramurales pequeños de hasta 4 cm (125).

Algunos reportes indican que las disparidades encontradas acerca de la influencia o no de los miomas 100% intramurales que no distorsionan la cavidad uterina se deben principalmente a factores confusores que alteran los resultados como el IMC, hábito de fumar, edad, localización, y patologías asociadas a la infertilidad (126)

Una de las principales ventajas y dificultades de esta investigación fue el uso de la nueva clasificación de la FIGO (30) para la estratificación de los miomas. Aunque esta es mucho más descriptiva, no identifica la localización del mioma (anterior, posterior, cuerno, etc.), y hay dificultad en compararla con otros estudios ya que ninguno de los encontrados seguía esta clasificación.

CAPITULO VI

CONCLUSIONES

- Las pacientes que fueron intervenidas de una miomectomía laparoscópica presentaron mayor probabilidad de embarazo que las no operadas.
- Se evidenció diferencias en esta probabilidad dependiendo del tipo de mioma, encontrándose mayor probabilidad con los 100% intramurales, estén o no en contacto con el endometrio.
- El número de miomas incidió de una manera inversa en la probabilidad de embarazo luego de la cirugía.
- La edad fue uno de los factores determinantes de embarazo luego de la cirugía, con menores probabilidades de este con pacientes mayores de 35 años, así mismo como su influencia en los embarazos dependiendo del método de reproducción asistida.
- Al realizar comparaciones con otros autores que escriben sobre el mismo tema se ve que se llega a las mismas conclusiones, con mejoría de las tasas de embarazo con la cirugía laparoscópica, así como también la influencia del tipo de mioma, número y edad.

CAPITULO VII

RECOMENDACIONES

- Como primer punto, se debería continuar esta investigación para obtener resultados asociados con el embarazo como los fallos de implantación, abortos, dolor pélvico durante el embarazo, abrupcio, placenta previa, RCIU, presentaciones anómalas y sus diferencias entre las pacientes operadas y las que no.
- Otro punto interesante sería revisar complicaciones tardías de las pacientes sometidas a miomectomía, así como tasas de ruptura uterina durante las contracciones y la formación de adherencias.
- Se recomienda además realizar estudios con mayores números de muestra que permitan realizar segmentación de todas las variables para realizar mejores comparaciones y sacar conclusiones más significativas para cada variable de confusión.
- A pesar de la dificultad que implica el estudio de la fertilidad, sería recomendable realizar un estudio de cohortes prospectivo que nos permita definir el riesgo relativo, ver si se alcanzan las mismas conclusiones y mejorar el peso de estas.
- Sería interesante traducir los datos de este estudio e investigaciones posteriores a la práctica clínica, realizando

recomendaciones y guías para el manejo de la paciente infértil con miomatosis.

- Al manejar pacientes infértiles se recomienda no tomar en cuenta simplemente a la miomatosis como causa al descartar el resto de posibles causas de infertilidad, como lo propone la “*American Society for Reproductive Medicine*” (100), sino realizar un enfoque global que tome en consideración variables como la edad de la paciente, localización del mioma, sus dimensiones, la presencia de sintomatología asociada a la miomatosis y la alteración de la *Junctional Zone*.

BIBLIOGRAFIA

1. Walker CL, Stewart EA. Uterine fibroids: the elephant in the room. *Science* 2005; 308:1589-92.
2. 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.
3. Lethaby A, Vollenhoven B, Fibroids (uterine myomatosis, leiomyomas), Clinical Evidence, BMJ Publishing Group Ltd 2007.
4. Kjerulff K, Langenberg P, Guzinski G. The socioeconomic correlates of hysterectomies in the United States. *Am J Public Health*, 1993, 83(1):106-108.
5. Meilahn EN, Matthews KA, Egeland G, Kelsey SF. Characteristics of women with hysterectomy. *Maturitas*, 1989 11(4):319-329
6. Peddada SD, Laughlin SK, Miner K, et al. Growth of uterine leiomyomata among premenopausal black and white women. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105:19887-92
7. Cardozo ER, Clark AD, Banks NK, Henne MB, Stegmann BJ, Segars JH. The estimated annual cost of uterine leiomyomata in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206(3): 211.e1-211.e9.
8. Ross RK, Pike MC, Vessey MP, et al. Risk factors for uterine fibroids: reduced risk associated with oral contraceptives. *BMJ* 1986; 293:359–363
9. Chiaffarino F, Parazzini F, La Vecchia C, et al. Use of oral contraceptives and uterine fibroids: results from a case-control study. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106:857–860
10. Lumbiganon P, Rungpao S, Phandhu-Fung S, et al. Protective effect of depotmedroxyprogesterone acetate on surgically treated uterine leiomyomas: a multicentre-case control study. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 103:909–914.
11. Carlson KJ, Miller BA, Fowler FJ Jr. The Maine Women's Health Study: II. Outcomes of nonsurgical management of leiomyomas, abnormal bleeding, and chronic pelvic pain. *Obstet Gynecol* 1994; 83:566–572
12. Linder D, Gartler SM. Glucose-6-phosphate dehydrogenase mosaicism: utilization as a cell marker in the study of leiomyomas. *Science* 1965; 150:67-9
13. Ishikawa H, Ishi K, Serna VA, Kakazu R, Bulun SE, Kurita T. Progesterone is essential for maintenance and growth of uterine leiomyoma. *Endocrinology* 2010; 151:2433-42.
14. De Vivo A, Mancuso A, Giacobbe A, et al. Uterine myomas during pregnancy: a longitudinal sonographic study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37:361-5.

15. Laughlin SK, Herring AH, Savitz DA, et al. Pregnancy-related fibroid reduction. *Fertil Steril* 2010; 94:2421-3.
16. Ono M, Qiang W, Serna VA, et al. Role of stem cells in human uterine leiomyoma growth. *PLoS One* 2012;7(5): e36935.
17. Mas A, Cervelló I, Gil-Sanchis C, et al. Identification and characterization of the human leiomyoma side population as putative tumor-initiating cells. *Fertil Steril* 2012;98(3): 741.e6-751.e6.
18. Tai CT, Lin WC, Chang WC, Chiu TH, Chen GT. Classical cadherin and catenin expression in normal myometrial tissues and uterine leiomyomas. *Mol Reprod Dev* 2003; 64:172-8
19. Tanwar PS, Lee HJ, Zhang L, et al. Constitutive activation of Beta-catenin in uterine stroma and smooth muscle leads to the development of mesenchymal tumors in mice. *Biol Reprod* 2009; 81:545- 52.
20. Sinclair DC, Mastroyannis A, Taylor HS. Leiomyoma simultaneously impair endometrial BMP-2-mediated decidualization and anticoagulant expression through secretion of TGF-beta3. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:412-21.
21. Longo D, Bulun S. Uterine Fibroids. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(14):1344-1355.
22. Cha PC, Takahashi A, Hosono N, et al. A genome-wide association study identifies three loci associated with susceptibility to uterine fibroids. *Nat Genet* 2011; 43:447-50.
23. Mäkinen N, Mehine M, Tolvanen J, et al. MED12, the mediator complex subunit 12 gene, is mutated at high frequency in uterine leiomyomas. *Science* 2011;334: 252-5.
24. Bulun SE, Simpson ER, Word RA. Expression of the CYP19 gene and its product aromatase cytochrome P450 in human uterine leiomyoma tissues and cells in culture. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78: 736-43.
25. Ishikawa H, Reierstad S, Demura M, et al. High aromatase expression in uterine leiomyoma tissues of African-American women. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:1752-6
26. Carr BR, Marshburn PB, Weatherall PT, et al. An evaluation of the effect of gonadotropin-releasing hormone analogs and medroxyprogesterone acetate on uterine leiomyomata volume by magnetic resonance imaging: a prospective, randomized, double blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76:1217-23.
27. Robboy S, Bentley R, Butnor K, Anderson M. Pathology and Pathophysiology of Uterine Smooth-Muscle Tumors. *Environ Health Perspect*. 2000;108(s5):779-784.
28. Hendrickson MR, Kempson RL. Smooth muscle neoplasms. In: *Surgical Pathology of the Uterus*. Philadelphia:Saunders, 1980:47
29. Munro MG, Critchley HO, Fraser IS. The FIGO classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years. *Fertil Steril* 2011; 95: 2204–2208.

30. Van den Bosch T, Dueholm M, Leone F, Valentin L, Rasmussen C, Votino A et al. 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;46(3):284-298.
31. Falcone T, Parker W. Surgical Management of Leiomyomas for Fertility or Uterine Preservation. *Obstetrics & Gynecology.* 2013;121(4):856-868.
32. Stovall DW. Clinical symptomatology of uterine leiomyomas. *Clin Obstet Gynecol* 2001; 44: 364-371.
33. Orhan B, Kevin J. Clinical features of myomas. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2006; 33: 69-84.
34. Solomon C, Stewart E. Uterine Fibroids. *New England Journal of Medicine.* 2015;372(17):1646-1655.
35. Fedele L, Bianchi S, Dorta M, Brioschi D, Zanotti F, Vercellini P. Transvaginal ultrasonography versus hysteroscopy in the diagnosis of uterine submucous myomas. *Obstet. Gynecol,* 1991, 77(5), 745–748.
36. Dueholm M, Lundorf E, Hansen ES, Ledertoug S, Oleson F. Evaluation of the uterine cavity with magnetic resonance imaging, transvaginal sonography, hysterosonographic examination and diagnostic laparoscopy. *Fertil. Steril,* 2001 76, 350–357.
37. Omari, EA, Varghese T, Kliwer MA. A novel saline infusion sonohysterography-based strain imaging approach for evaluation of uterine abnormalities in vivo: preliminary results. *J Ultrasound Med.* 2012;31(4):609–615.
38. Dueholm M, Lundorf E, Hansen ES, Ledertoug S, Olesen F. Accuracy of magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasonography in the diagnosis, mapping, and measurement of uterine myomas. *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 186:409–415
39. Simms-Stewart D, Fletcher H. Counselling patients with uterine fibroids: a review of the management and complications. *Obstet Gynecol Int.* 2012;539365. doi: 10.1155/2012/539365
40. Peddada SD, Laughlin SK, Miner K, et al. Growth of uterine leiomyomata among premenopausal black and white women. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105:19887- 92.
41. Khan A, Shehmar M, Gupta J. Uterine fibroids: current perspectives. *International Journal of Women's Health.* 2014; 95.
42. Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P et al. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N. Engl. J. Med,* 2012, 366, 409–420.
43. Donnez J, Tomaszewski J, Vazquez F et al. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *N. Engl. J. Med,* 2012, 366, 421–432.

44. Laughlin SK, Stewart EA. Uterine leiomyomas: individualizing the approach to a heterogeneous condition. *Obstet Gynecol.* 2011; 117(2 Pt 1):396–403
45. Banu NS, Gaze DC, Bruce H, Collinson PO, Belli AM, Manyonda IT. Markers of muscle ischemia, necrosis, and inflammation following uterine artery embolization in the treatment of symptomatic uterine fibroids. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 196:213. e1–e5.
46. Broder MS, Goodwin S, Chen G, Tang LJ, Costantino MM, Nguyen MH, et al. Comparison of long-term outcomes of myomectomy and uterine artery embolization. *Obstet Gynecol* 2002; 100:864–8.
47. Stewart EA, Gostout B, Rabinovici J, Kim HS, Regan L, Tempny CM. Sustained relief of leiomyoma symptoms by using focused ultrasound surgery. *Obstet Gynecol* 2007; 110:279–87.
48. Silva BA, Falcone T & Bradley L. Case-control study of laparoscopic versus abdominal myomectomy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2000; 10: 191–197.
49. Mukhopadhaya N, De Silva C, Manyonda I. Conventional myomectomy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology.* 2008;22(4):677-705.
50. Marret H, Fritel X, Ouldamer L, et al. Therapeutic management of uterine fibroid tumors: updated French guidelines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012; 165:156-64
51. Stewart EA, Shuster LT, Rocca WA. Reassessing hysterectomy. *Minn Med* 2012; 95:36-9.
52. Wright JD, Tergas AI, Burke WM, et al. Uterine pathology in women undergoing minimally invasive hysterectomy using morcellation. *JAMA* 2014;312: 1253-5.
53. ACOG Task Force and Group Reports, Power Morcellation and Occult Malignancy in Gynecologic Surgery. A Special Report, May 2014 (<http://www.acog.org/Resources-And-Publications/Task-Force-and-Work-Group-Reports/Power-Morcellation-and-Occult-Malignancy-in-Gynecologic-Surgery>)
54. Gliklich RE, Leavy MB, Velentgas P, et al. Identification of future research needs in the comparative management of uterine fibroid disease: a report on the priority-setting process, preliminary data analysis, and research plan. Report no. 31. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2011 (http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/152/642/DEcIDE3_1_UterineFibroid_03-07-2011.pdf).
55. Pynnä K, Vuorela P, Lodenius L, Paavonen J, Roine R, Räsänen P. Cost-effectiveness of hysterectomy for benign gynecological conditions: a systematic review. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica.* 2013;93(3):225-232.

56. Seracchioli R, Rossi S, Govoni F, et al. Fertility and obstetric outcome after laparoscopic myomectomy of large myomata: a randomized comparison with abdominal myomectomy. *Hum Reprod*. 2000;15(12):2663–2668.
57. Atlee WL. The surgical treatment of certain fibrous tumours of the uterus, heretofore considered beyond the resources of art. *Trans Am Med Assoc* 1853; 6: 547–643
58. Atlee WL. Case of a successful extirpation of a fibrous tumor of the peritoneal surface of the uterus by the large peritoneal section. *Am J Med Sci* 1845; 9: 309–335.
59. Bonney V. The technique and result of myomectomy (Hunterian lecture). *Lancet* 1931; 1: 171–177
60. Iverson RE Jr, Chelmow D, Strohbehm K, Waldman L, Evantash EG. Relative morbidity of abdominal hysterectomy and myomectomy for management of uterine leiomyomas. *Obstet Gynecol* 1996; 88:415–9.
61. Buttram VC Jr, Reiter RC. Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology, and management. *Fertil Steril* 1981; 36:433–45.
62. Buckley V, Nesbitt-Hawes E, Atkinson P, Won H, Deans R, Burton A et al. Laparoscopic Myomectomy: Clinical Outcomes and Comparative Evidence. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2015;22(1):11-25.
63. LaMorte AI, Lalwani S, Diamond MP. Morbidity associated with abdominal myomectomy. *Obstet Gynecol* 1993; 82:897–900.
64. Malek-Mellouli M, Ben Amara F, Youssef A, et al. Hysteroscopic myomectomy. *Tunis Med*. 2012; 90:458–462
65. van der Kooij SM, Ankum WM, Hehenkamp WJ. Review of nonsurgical/minimally invasive treatments for uterine fibroids. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2012;24(6):368–375.
66. Gambadauro P, Gudmundsson J, Torrejón R. Intrauterine adhesions following conservative treatment of uterine fibroids. *Obstet Gynecol Int*, 2012:853269.
67. Semm K. Pelviscopic surgery in gynecology. *Geburtshilfe Frauenheilkunde* 1977; 37:909 –20.
68. Jin C, Hu Y, Chen XC, Zheng FY, Lin F, Zhou K, et al. Laparoscopic versus open myomectomy—a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 145:14–21.
69. Dubuisson JB, Chavet X, Chapron C, Gregorakis SS, Morice P. Uterine rupture during pregnancy after laparoscopic myomectomy. *Hum Reprod* 1995; 10:1475–7
70. Seidman DS. The role of laparoscopic-assisted myomectomy (LAM). *J Soc Laparoendosc Surg* 2001;5: 299–301.
71. Palomba S, Zupi E, Russo T, Falbo A, Marconi D, Tolino A, et al. A multicenter randomized, controlled study comparing laproscopic versus minilaparotomic myomectomy: short-term outcomes. *Fertil Steril* 2007; 88:942–51

72. Tinelli A, Hurst BS, Hudelist G, et al. Laparoscopic myomectomy focusing on the myoma pseudocapsule: technical and outcome reports. *Hum Reprod*. 2012; 27:427–435.
73. Kongnyuy EJ, Wiysonge CS. Interventions to reduce haemorrhage during myomectomy for fibroids. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011:CD005355
74. Hurst B, Mathews M, Marshburn P. Laparoscopic myomectomy for symptomatic uterine myomas. *Fertility and Sterility*. 2005;83(1):1-23.
75. Stringer NH, Walker JC, Meyer PM. Comparison of 49 laparoscopic myomectomies with 49 open myomectomies. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1997; 4:457– 64.
76. Dubuisson JB, Fauconnier A, Chapron C, Kreiker G, Norgaard C. Second look after laparoscopic myomectomy. *Hum Reprod* 1998;13: 2102– 6
77. Litta P, Fantinato S, Calonaci F, Cosmi E, Filippeschi M, Zerbetto I, et al. A randomized controlled study comparing harmonic versus electrosurgery in laparoscopic myomectomy. *Fertil Steril* 2010; 94:1882–6
78. Kikuchi I, Kumakiri J, Kuroda K, Matsuoka S, Kitade M, Takeda S. A novel modification of traditional 2-port laparoscopic surgery using a 5-mm flexible scope. *J Minim Invasive Gynecol* 2009; 16:734–8.
79. Practice Committee of American Society for Reproductive M. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2008;90: S60
80. Zinaman MJ, Clegg ED, Brown CC, O'Connor J, Selevan SG. Estimates of human fertility and pregnancy loss. *Fertil Steril* 1996; 65:503–9
81. Gnoth C, Godehardt E, Frank-Herrmann P, et al. Definition and prevalence of subfertility and infertility. *Hum Reprod* 2005;20(5):1144-7.
82. Gnoth C, Godehardt D, Godehardt E, et al. Time to pregnancy: results of the German prospective study and impact on the management of infertility. *Hum Reprod* 2003;18(9):1959-66.
83. Boivin J, Bunting L, Collins JA, Nygren KG. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Hum Reprod* 2007; 22:1506-12.
84. Luna F. Infertilidad en Latinoamérica: en busca de un nuevo modelo. *Revista de Bioética y Derecho*. 2013;(28):33-47.
85. WHO, *World Report on Disability*, 2011, Geneva, p. 320.
86. Speroff L, Fritz MA. *Clinical reproductive endocrinology and infertility*. 8th ed. Philadelphia:Lippincott Williams & Wilkins; 2011
87. Mendiola J, Torres-Cantero A, Moreno-Grau J, Ten J, Roca M, Moreno-Grau S et al. Exposure to environmental toxins in males seeking infertility treatment: a case-controlled study. *Reproductive BioMedicine Online*. 2008;16(6):842-850.
88. Hruska K, Furth P, Seifer D, Sharara F, Flaws J. Environmental Factors in Infertility. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2000;43(4):821-829.
89. Imani B. Predictors of Patients Remaining Anovulatory during Clomiphene Citrate Induction of Ovulation in Normogonadotropic Oligoamenorrheic

- Infertility. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1998;83(7):2361-2365.
90. Wallace W, Kelsey T. Human Ovarian Reserve from Conception to the Menopause. *PLoS ONE*. 2010;5(1): e8772.
 91. Dechanet C, Anahory T, Mathieu Daude J, Quantin X, Reyftmann L, Hamamah S et al. Effects of cigarette smoking on reproduction. *Human Reproduction Update*. 2010;17(1):76-95.
 92. Gill J. The effects of moderate alcohol consumption on female hormone levels and reproductive function. *Alcohol and Alcoholism*. 2000;35(5):417-423.
 93. Rosendahl M, Andersen C, la Cour Freiesleben N, Juul A, Løssl K, Andersen A. Dynamics and mechanisms of chemotherapy-induced ovarian follicular depletion in women of fertile age. *Fertility and Sterility*. 2010;94(1):156-166.
 94. Somigliana E, Vercellini P, Daguati R, Pasin R, Giorgi OG, Crosignani PG. Fibroids and female reproduction: a critical analysis of the evidence. *Hum Reprod Update* 2007;13(5): 465-476.
 95. Kaur H, Rao K, Fibroids and infertility, *International Journal of Infertility and Fetal Medicine, January-April 2014;5(1):1-7*
 96. Horne AW, Critchley HO. The effect of uterine fibroids on embryo implantation. *Semin Reprod Med* 2007; 25:483–489.
 97. Yoshino O, Hayashi T, Osuga Y, et al. Decreased pregnancy rate is linked to abnormal uterine peristalsis caused by intramural fibroids. *Hum Reprod* 2010; 25:2475–2479.
 98. Altmae S, Martinez-Conejero JA, Salumets A, et al. Endometrial gene expression analysis at the time of embryo implantation in women with unexplained infertility. *Mol Hum Reprod* 2010; 16:178–187.
 99. Malvasi A, Cavallotti C, Nicolardi G, et al. NT, NPY and PGP 9.5 presence in myometrium and in fibroid pseudocapsule and their possible impact on muscular physiology. *Gynecol Endocrinol* 2013; 29:177–181.
 100. Practice Committee, American Society for Reproductive Medicine. ACOG Education Bulletin. Myomas and Reproduction. *Fertil and Steril* 2008, 90, Suppl 3: S125-S130
 101. Ben-Nagi J, Miell J, Mavrelos D, Naftalin J, Lee C, Jurkovic D. Endometrial implantation factors in women with submucosal fibroids. *RBM Online* 2010; 21:610-615
 102. Klatsky PC, Tran ND, Caughey AB, Fujimoto VY. Fibroids and reproductive outcomes: a systematic literature review from conception to delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198:357-366.
 103. Pritts EA. Fibroids and Infertility: a systematic review. *Obstet Gynecol Surv* 2001; 56:483-91.
 104. Shokeir TA. Hysteroscopic management in submucous fibroids to improve fertility. *Arch Gynecol Obstet* 2005; 273:504

105. Casini ML, Rossi F, Agostini R, Unfer V. Effects of the position of fibroids on fertility. *Gynecol Endocrinol* 2006; 22:106-9.
106. Elder-Geva T, Meagher S, Healy DL, Maclachlan V, Breheny S, Wood C. Effect of intramural, subserosal, and submucosal uterine fibroids on the outcome of assisted reproductive technology treatment *Fertil Steril* 1998;70: 687-91
107. Hart R, Khalaf Y, Yeong CT, Seed P, Taylor A, Braude P. A prospective controlled study of the effect of intramural uterine fibroids on the outcome of assisted conception. *Hum Reprod* 2001; 16:2411-7.
108. Oliveira FG, Abdelmassih VG, Diamond MP, Dozortsey D, Melo NR, Abdelmassih R. Impact of subserosal and intramural fibroids that do not distort the endometrial cavity on the outcome of in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2004; 81:582-7.
109. Sunkara S, Khairy M, El-Toukhy T, Khalaf Y, Coomarasamy A. The effect of intramural fibroids without uterine cavity involvement on the outcome of IVF treatment: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction*. 2009;25(2):418-429.
110. Saravelos Sh, Yan J, Rehmani H, Li TC. The prevalence and impact of fibroids and their treatment on the outcome of pregnancy in women with recurrent miscarriage. *Hum Rep* 2011;26(12): 3274-3279
111. Rice JP, Kay HH, Mahony BS. The clinical significance of uterine leiomyomas in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160:1212-1216
112. Benson CB, Chow JS, Chang-Lee W, Hill JA, Doubilet PM. Outcome of pregnancies in women with uterine leiomyomas identified by sonography in the first trimester. *J Clin Ultrasound* 2001; 29:261-4
113. Fauconnier, A., Chapron, C., Babaki-Fard, K. and Dubuisson, J.B. (2000) Recurrence of leiomyomata after myomectomy. *Hum. Reprod. Update*, 6, 595–602.
114. Surrey ES, Minjarez DA, Stevens JM, Schoolcraft WB. Effect of myomectomy on the outcome of assisted reproductive technologies. *Fertil Steril* 2005; 83:1473-9.
115. RMANJ, Infertility in America 2015 - SURVEY AND REPORT
116. Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJK, et al. Births: Final data for 2013. National vital statistics reports; vol 64 no 1. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. 2015.
117. Society for Assisted Reproductive Technology. (2015). Clinic Summary Report, (https://www.sartcorsonline.com/rptCSR_PublicMultYear.aspx?ClinicPKID=0)
118. Johnson N, Bagrie E, Coomarasamy A, Bhattacharya S, Shelling A, Jessop S, et al. Ovarian reserve tests for predicting fertility outcomes for assisted reproductive technology: The International Systematic

- Collaboration of Ovarian Reserve Evaluation protocol for a systematic review of ovarian reserve test accuracy. BJOG 2006; 113:1472–80.
119. Mondragon A, Prevalencia de causas de infertilidad en una clínica nivel II de Cali, Colombia -2002 a 2004, Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología, 2008, Vol. 59 No 1
 120. Farley TM, Belsey EM. The prevalence and etiology of infertility. En: Proceedings of the African Population Conference, International Union for the Scientific Study of Population; 1998 Nov 7-12. Dakar, Senegal.
 121. Pritts EA. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence, Fertility and Sterility, 2009, Vol. 91, No. 4
 122. Somigliana E, Benedictis SD, Vercellini P, Nicolosi AE, Benaglia L, Scarduelli C, Ragni G, Fedele L. Fibroids not encroaching the endometrial cavity and IVF success rate: a prospective study. Hum Reprod 2011;26(4):834-839
 123. Vimercati A, Scioscia M, Lorusso F, et al. Do uterine fibroids affect IVF outcome. Reprod Biomed Online 2007; 15:686–691.
 124. Horcajadas JA, Goyri E, Higo'n MA, et al. Endometrial receptivity and implantation are not affected by the presence of uterine intramural leiomyomas: a clinical and functional genomic study. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93:3490–3498.
 125. Khalaf Y, Ross C, El-Toukhy T, Hart R, Seed P, Braude P. The effect of small intramural uterine fibroids on the cumulative outcome of assisted conception. Hum Reprod. 2006;21(10):2640-4
 126. Metwally M, Farquhar CM, Li TC. Is another meta-analysis on the effects of intramural fibroids on reproductive outcomes needed? Reprod BioMed Online 2011; 23:2-14