

Leiomiomas Uterinos: Tipos de Tratamiento

Uterine Leiomyomas: Types of Treatment

José Núñez-Troconis

RESUMEN

Los leiomiomas, más comúnmente conocidos como fibromas o miomas, son los tumores benignos ginecológicos sólidos más frecuentes del útero. Su prevalencia ha sido subestimada ya que los estudios epidemiológicos se han centraron principalmente en mujeres sintomáticas, dejando una gran población de mujeres asintomáticas y de mujeres que no informan sus síntomas. La prevalencia de los leiomiomas varía entre diferentes estudios y países (4,5 %-68,6 %). Las opciones de tratamiento para el leiomioma varían. Las estrategias de tratamiento generalmente se individualizan según la gravedad de los síntomas, el tamaño y la ubicación de los miomas, la edad de la paciente y su proximidad cronológica a la menopausia, y el deseo de la paciente de tener fertilidad futura. El objetivo de este estudio narrativo fue revisar las diferentes opciones de tratamiento para los leiomiomas. Con ese objeto fue revisada la

bibliografía latinoamericana e internacional, entre 1970 y diciembre 2024. Se analizaron los diferentes tipos de tratamiento médico y quirúrgico, sin embargo, el manejo de estas pacientes sigue siendo controvertido.

Palabras clave: *Leiomioma, fibroma, mioma, tratamiento médico, tratamiento quirúrgico, sangrado uterino anormal, manejo.*

SUMMARY

Leiomyomas, more commonly known as fibroids or myomas, are the most common benign solid gynecologic tumors of the uterus. Their prevalence has been underestimated as epidemiologic studies have focused primarily on symptomatic women, leaving a large population of asymptomatic women and women who do not report their symptoms. The prevalence of leiomyomas varies between different studies and countries (4.5 %-68.6 %). Treatment options for leiomyoma vary. Treatment strategies are generally individualized based on the severity of symptoms, the size and location of the fibroids, the patient's age and chronological proximity to menopause, and the patient's desire for future fertility. This narrative study aimed to review the different treatment options for leiomyomas. For this purpose, the Latin American and international bibliography was reviewed between 1970 and December 2024. The different medical and surgical treatment types were analyzed; however, managing these patients remains controversial.

Keywords: *Leiomyoma, fibroid, myoma, medical treatment, surgical treatment, abnormal uterine bleeding, management.*

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2025.133.1.17>

ORCID: 0000-0002-5334-7265

Departamento de Obstetricia y Ginecología
Universidad del Zulia
Miembro Correspondiente Nacional de la Academia Nacional de
Medicina No XXXVII
Miembro Emérito de la Academia de Medicina del Zulia

Autor Correspondencia: José Núñez-Troconis. E-mail: jtnunezt@gmail.com

Recibido: 11 de febrero 2025
Aceptado: 18 de febrero 2025

INTRODUCCIÓN

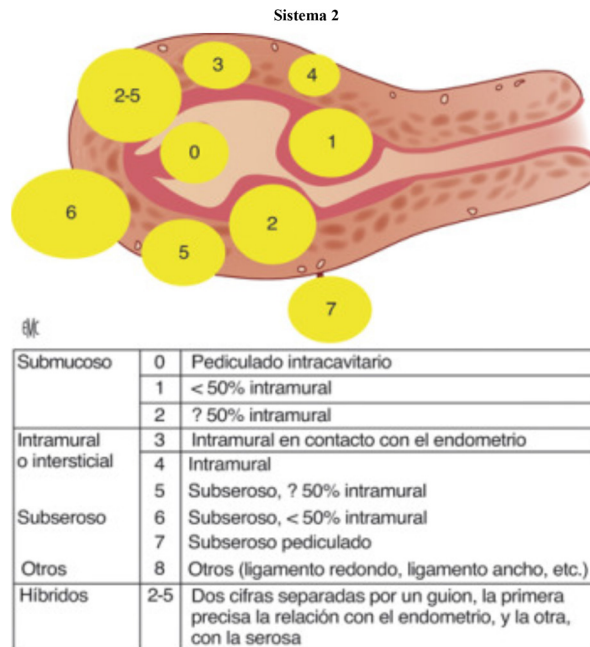
Los leiomiomas (LE), más comúnmente conocidos como fibromas o miomas, son los tumores benignos ginecológicos sólidos más frecuentes del útero. Son tumores monoclonales que se originan a partir de la expansión clonal de una sola célula en el miometrio (1-3). Debido a su naturaleza sensible a las hormonas, los LE afectan principalmente a las mujeres durante sus años reproductivos, son extremadamente raros antes de la menarquia y, por lo general, remiten después de la menopausia (4). Son los tumores del área pélvica femenina más comunes, y su prevalencia ha sido subestimada ya que los estudios epidemiológicos se han centraron principalmente en mujeres sintomáticas, dejando una gran población de mujeres asintomáticas y de mujeres que no informan sus síntomas (1,4). La prevalencia de los LE varía entre diferentes estudios y países (4,5 %-68,6 %) según el tipo de investigación, el método de diagnóstico y la demografía racial/étnica de la población estudiada (5). Baird y col. (6) reportaron con el uso del ultrasonido una prevalencia de los LE en los Estados Unidos de más del 80 % de las mujeres de ascendencia africana y en casi el 70 % de las mujeres blancas a la edad de 50 años.

Estos tumores fibromusculares benignos del miometrio se conocen por varios nombres, incluidos “leiomioma”, “mioma” y el más frecuentemente el uso del término de fibroma. El “leiomioma” se acepta generalmente como el término médico más exacto y fue seleccionado para su uso de la clasificación de la *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) (7). El tamaño, el número y la localización de los LE son variables de una paciente a otra; igual que los pólipos endometriales y la adenomiosis, una gran mayoría de los LE son asintomáticos y con frecuencia su presencia no es la causa de sangrado uterino anormal (SUA). Además, los LE tienen tasas de crecimiento muy variables, incluso en una misma mujer (8). Entre los factores de riesgo para desarrollar LE incluyen raza afroamericana, menarquia temprana, uso de anticonceptivos orales (ACO), baja paridad, obesidad, dieta como aumento del consumo de carnes, aumento del índice o carga glucémica, consumo de alcohol, hipertensión y antecedentes

familiares (9). La presentación clínica de los LE incluyen: A. Ginecológica: 1. asintomáticos; 2. SUA; 3. anemia; 4. presión pélvica; 5. poliuria; 6. incontinencia urinaria; 7. dificultad a la micción; 8. hidronefrosis; 9. constipación o estreñimiento; 10. tenesmo rectal y urinario; 11. dolor pélvico; 12. tumoración pélvica; 13. dismenorrea; 14. infertilidad; 15. malignización; B. Obstétrica: 1. crecimiento del mioma; 2. degeneración del mioma y dolor; 3. abortos; 4. partos prematuros; 5. hemorragias pos-parto; 6. mal presentaciones; C. Raras asociaciones: 1. ascitis; 2. policitemia; 3. síndromes familiares; 4. carcinoma de células renales; 5. metástasis benignas (9,10).

El diagnóstico se realiza con la clínica, el examen ginecológico, es de hacer notar que un examen pélvico normal no excluye un LE submucoso. El examen ecográfico transvaginal, se debe describir el tamaño del útero, el número, el tamaño y la localización del mioma. El empleo de la histerosonografía y la histeroscopia no ayuda a determinar posibles miomas submucosos. La resonancia magnética también ayuda a determinar el número y localización de los miomas (10). En relación con el uso de biomarcadores para el diagnóstico de los LE, está por demostrarse su utilidad ya que el diagnóstico por imágenes es más confiable (11). En la Figura 1 se puede observar la distribución anatómica de los LE en el útero, así como también, la subclasificación de la FIGO según el sistema 2 (12).

Las opciones de tratamiento para los LE varían. Las estrategias de tratamiento generalmente se individualizan según la gravedad de los síntomas, el tamaño y la ubicación de los miomas, la edad de la paciente y su proximidad cronológica a la menopausia, y el deseo de la paciente de tener fertilidad futura. El objetivo habitual del tratamiento es el alivio de los síntomas que incluyen SUA, dolor y presión. Las opciones de tratamiento van desde el uso de acupuntura (13) hasta la extirpación total del útero. El estándar de oro del tratamiento de los leiomiomas es la intervención quirúrgica. Hasta la fecha, no existe un agente terapéutico definitivo para el tratamiento de los LE, lo que es un reflejo de la escasez de datos de ensayos clínicos aleatorios que demuestren la eficacia y seguridad de las terapias médicas en el tratamiento de los leiomiomas sintomáticos (14).



Adaptado de Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS; FIGO Menstrual Disorders Committee. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018;143(3):393-408.

Figura 1. Subclasificación de los leiomiomas según la FIGO.

El objetivo de esta revisión narrativa es revisar y analizar las diferentes opciones de tratamiento existentes de los LE.

MATERIAL Y MÉTODO

La presente revisión narrativa fue realizada para revisar, investigar y analizar los estudios más recientes y relevantes en relación con los diferentes tratamientos médicos y quirúrgicos sobre LE. Se buscaron, revisaron y analizaron publicaciones en los idiomas español e inglés. Siguiendo las guías de PRISMA, se realizó una búsqueda sistemática por vía electrónica de publicaciones sobre el tema en PubMed, Medline, ISI, DOAJ, Springer, Embase. Web of Knowledge, DOAJ, Google Scholar y the Cochrane Library para artículos originales escritos en el idioma inglés y en Scielo, Lantidex, Imbiomed-L, Redalyc and Google Scholar para artículos originales escritos en el idioma español.

La búsqueda incluyó palabras claves sangrado uterino anormal, leiomiomas, fibromas, miomas, tratamiento médico, tratamiento quirúrgico, manejo y, seguido de términos como: leiomiomas O miomas O fibromas O sangrado uterino anormal Y tratamiento médico, O tratamiento quirúrgico, O manejo terapéutico. Se incluyeron los artículos publicados en revistas médicas indexadas, fueron excluidos aquellas publicaciones que pudieron ser abiertas electrónicamente; asimismo fueron excluidos de la revisión: cartas al editor, reportes de casos, estudios sin control, y resúmenes de congresos. Se revisaron los artículos publicados desde el año 1970 hasta diciembre 2024. La búsqueda electrónica, la escogencia, el evalúo y el análisis de las publicaciones fue realizado por el autor.

Tratamiento médico

Actualmente, no hay medicamentos para el tratamiento a largo plazo de los miomas

uterinos aprobados por organizaciones o instituciones internacionales que controlan y aprueba el uso de medicamentos y alimentos tales como la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados Unidos de Norteamérica (10). Sin embargo, actualmente hay varios medicamentos que pueden ser utilizados. El desafío en el tratamiento médico de los miomas es desarrollar un medicamento económico con la capacidad de reducir el tamaño de ellos, con un mínimo de efectos secundarios y que no interfiera con la ovulación o potencial de fertilidad (10).

A. Antinflamatorios no esteroideos

Las prostaglandinas endometriales están elevadas en mujeres que presentan sangrado menstrual abundante (15-17). Los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) inhiben la ciclooxigenasa y reducen los niveles de prostaglandinas en el endometrio (15-17), y han sido empleados por años con el objeto de disminuir el SUA abundante (18) y el dolor. Los AINES tomados con la menstruación disminuyen el flujo menstrual entre un 20 % y 50 % (19), asimismo los AINES mejoran la dismenorrea entre el 70 % al 90 % de las pacientes (20,21). La terapia debe comenzarse desde el primer día de la menstruación y continuar durante cinco días hasta el cese de la menstruación. Lethaby y col. (22) encontraron que los AINES son superiores al placebo, pero menos efectivos que el ácido tranexámico, danazol, el dispositivo intrauterino (DIU) con levo-norgestrel para disminuir el SAU abundante (SUAA).

B. Agentes antifibrinolíticos

El ácido tranexámico (AT), conocido como ciclokapron, es un derivado sintético del aminoácido lisina, el cual, ejerce un efecto antifibrinolítico a través de bloqueo reversible del plasminógeno por lo que previene la degradación de la fibrina; esta acción favorece la formación del coágulo y reduce el sangrado (18,23-26). El fármaco no tiene efecto en los parámetros de coagulación sanguínea ni en la dismenorrea (24,25). Un tercio de las pacientes experimentan efectos secundarios,

tales como náuseas y calambres en las piernas. La Sociedad de Obstetra y Ginecólogos de Canadá (27) recomiendan administrar el AT de la siguiente forma: 1 g cada seis horas durante los primeros cuatro días del sangrado, esto puede reducirlo en un 40 %, (20,24,25). Lukes y col. (26) recomiendan el uso de 1,3 g por vía oral (VO), tres veces al día por 5 días en mujeres con SUAA. Igualmente, Yaşa y col. (28) recomiendan en casos de SUA, en especial en adolescente, el uso de 10 mg/kg vía endovenosa con máximo de 600 mg por dosis, tres veces al día por 5 días. El ácido épsilon aminocaproico (Amicar) es otro agente antifibrinolítico que es usado para tratar SUA y se administra 500 mg entre 3 a 6 horas, dependiendo de la severidad del sangrado. Asimismo, está indicado el uso endovenoso (EV), en casos de sangrado agudo: 4 g en forma EV lenta, repetir según evolución, cada 4-6 h; igualmente en infusión continua 4-12 gotas a minutos, diluido en solución glucosada normal. Otro agente antifibrinolítico usado es el Etamsilato (Dicynone), se cree que actúa aumentando la resistencia de la pared vascular capilar y la adhesividad plaquetaria; los resultados han sido contradictorios y van desde ningún efecto a una reducción de la AUA del 46 %. Se puede administrar por VO en tabletas 500 mg: 1 tableta cada 8 horas (1 500 mg) o vía EV: 250-500 mg seguida de 250 mg/4-6 h. Sin embargo, varios estudios no han esclarecido bien su papel en la reducción del sangrado producidos por miomas (26, 29).

C. Terapia hormonal

El empleo de las hormonas esteroideas naturales o sintéticas combinadas o progesterona/progestágenos sola se utilizan comúnmente para regular el sangrado menstrual abundante en mujeres (26).

I. Anticonceptivos orales combinados

Debido al papel que juegan las hormonas esteroideas gonadales en la iniciación y mantenimiento del crecimiento de los leiomiomas, el empleo de los anticonceptivos orales combinados (ACOC) no han sido recomendado (18), sin embargo, no se ha encontrado ninguna asociación con la progresión de la enfermedad durante el uso de los ACOC, asimismo también

se ha encontrado que la morbilidad asociada a los miomas se redujo en el 17 % en aquellas pacientes que usaron los ACOC por de ≥ 5 años (30).

II. Progesterona/Progestágenos

Como se sabe la progesterona(P)/progestágenos (Ps) tanto por vía oral, inyectable, e implantables reducen la pérdida de sanguínea al ejercer un efecto inhibitor sobre la proliferación de células endometriales, lo que conduce a un revestimiento más delgado con menos material que desprende durante la menstruación. Sin embargo, como ocurre con ACOC, los estudios que utilizan P/Ps en el tratamiento del SUA por miomas del útero han demostrado resultados mixtos; algunos autores han reportado una reducción en tamaño de los LE, mientras que otros informan un aumento en el tamaño de los LE (31-33).

III. Dispositivo intrauterino medicado con levonorgestrel

El dispositivo intrauterino con levo-norgestrel (DIU-LNG/52 mg) es un DIU medicado en forma de T que libera una cantidad constante de levo-norgestrel (20 μg /24 horas) de un reservorio que se encuentra alrededor del vástago vertical del dispositivo. El DIU-LNG actúa liberando LNG, produciendo una atrofia endometrial por lo que es útil en manejo y control del endometrio engrosado y SUA. Milsom y col. (34) reportaron que este DIU reduce la pérdida sanguínea en pacientes con sangrado menstrual abundante (SMA) en un 82 % después de tres meses de uso, y en un 97 % después de 12 meses de uso. Algunas mujeres llegan a ser anovulatorias y el 15 % se vuelven amenorreicas en el plazo de 12 meses (27). Este DIU ha sido aprobado por la FDA para su uso en pacientes con SUA o SAUA producido por miomas uterinos (3).

IV. Danazol

Danazol es un derivado del esteroide sintético etisterona, una testosterona modificada. El danazol actúa suprimiendo la liberación de la gonadotropinas (LH y FSH) por parte del lóbulo anterior de la glándula pituitaria, por lo que inhibe la esteroidogénesis ovárica evitando el pico

ovulatorio de la LH y FSH, produciendo amenorrea y conduce a un estado de hipoestrogenismo; el danazol también puede inhibir directamente la esteroidogénesis ovárica al unirse directamente a los receptores de andrógenos, progesterona y glucocorticoides, además, se une a la globulina fijadora de hormonas sexuales, a la globulina fijadora de corticosteroides y aumenta la tasa de depuración metabólica de la P. Otro mecanismo de acción del danazol es que disminuye las concentraciones de IgG, IgM e IgA, así como los autoanticuerpos contra los fosfolípidos y las IgG. Debido a que el Danazol inhibe la LH y FSH, el ovario no produce estrógenos, esto ocasiona un efecto atrófico en el endometrio, tanto en el tejido endometrial eutópico como en el ectópico. Asimismo, como derivado androgénico tiene efectos androgenizantes leves (36). Lamb (37) reportó que usando la dosis de 100 a 200 mg de Danazol se reduce el sangrado en un 80 %, igualmente el 20 % de la paciente presentan amenorrea y el 70 % presentan oligomenorrea. Aproximadamente el 50 % de las pacientes no presentaron ningún efecto secundario con danazol, mientras que el 20 % reportó efectos menores, pero efectos secundarios aceptables (37,38). La queja más común fue el aumento de peso medio, en tres kg, en el 60 % de las pacientes. Diferentes autores (27,37,38) aconsejan que las dosis adecuadas para tratar el SUA son entre 100 a 200 mg por 3 meses (38,39). Se ha reportado que el Danazol reduce el volumen de los miomas en un 54 % (40,41).

V. Gestrinona

Gestrinona es un esteroide que posee propiedades antiestrogénicas y antiprogestacional en varios tejidos incluido el endometrio (42). Coutinho (43) reportó una reducción del tamaño de miomas grandes hasta en un 60 %, usando 2,5 mg 3 veces por semana de gestrinona por un plazo de 6 a 12 meses de tratamiento. La Marca y col. (42) reportaron una reducción del tamaño de los miomas en un $32\% \pm 10,8\%$ y del SUA, administrando 2,5 mg de gestrinona 2 veces por semana por 6 meses. La gestrinona tiene varios efectos secundarios o colaterales tales como aumento de peso, piel grasosa, acné, hirsutismo, etc.

D. Análogos y/o antagonistas de la GnRh

i. Análogos

Los análogos o agonistas de la GnRH (aGnRH) se unen en forma competitiva con los receptores de la GnRH, teniendo como ventaja sobre la GnRH natural es que la vida media de ellos es más larga (44). Su uso en el tratamiento de los miomas se basa en su efecto antiproliferativo sobre el miometrio seguido al bloqueo de la secreción de la LH y FSH y la subsecuente caída de los estrógenos (45). La eficacia de los análogos es la reducción del tamaño de los miomas y del útero al inducir amenorrea, por tanto, la reducción del dolor, lo cual ha sido demostrado desde hace 3 décadas (46,47). A nivel molecular, los aGnRH disminuyen la expresión de factores importantes para el crecimiento de los miomas, entre los que se incluyen el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), el factor de crecimiento epidérmico (EGF), y el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF), asimismo se ha demostrado que producen una reducción de los componentes extracelulares como el colágeno, la fibronectina y el versican (48). La administración de los análogos tales como el goserelin o el triptorelin cada 4 semanas por 6 meses ha demostrado la reducción del tamaño y volumen del útero hasta dimensiones normales en pacientes con leiomiomatosis (49,50). Entre los problemas de los análogos son los efectos secundarios asociados al estado de hipostrogenismo que produce en especial la desmineralización ósea y que solo se puede administrar por vía parenteral. Los análogos de la GnRh pueden reducir el volumen del leiomioma uterino, reducir el sangrado menstrual abundante y restaurar los niveles de hemoglobina mediante la inducción de una menopausia bioquímica reversible (51,52). Uno de los posibles mecanismos que puede explicar esto es que los análogos aumentan la apoptosis, disminuyen angiogénesis y las reacciones inflamatorias del leiomioma (53). Otro posible mecanismo por el cual los análogos de la GnRH inhiben el crecimiento del leiomioma uterino humano podría ser por su efecto directo sobre los receptores de la GnRH que se han identificado en el mioma (54,55). Estos efectos pueden producir una reducción entre el 35 % al 65 % tanto del tamaño de un mioma como del

útero. El uso más recomendado de los análogos consiste en usarlo por no más de 3 meses previo a la cirugía con el objeto de recuperar la hemoglobina en caso de que la paciente presente anemia y, disminuir el sangrado operatorio en el caso de realizar una miomectomía (56); sin embargo, se ha usado durante 6 o más meses (57,58). Desafortunadamente los efectos de los aGnRH son temporales, y entre ellos esta que los leiomiomas vuelven a crecer hasta alcanzar el tamaño que tenían antes del tratamiento unos pocos meses después de la interrupción del tratamiento (59). Además de los síntomas de la menopausia bioquímica, está el impacto adverso en el hueso; la pérdida de la densidad o masa ósea limita el uso a largo plazo de aGnRH y, en el caso que se recomiende el uso por más de 6 meses se debe usar con terapia complementaria o conocida como “add-back” para minimizar la pérdida ósea continua y los síntomas de la menopausia porque existe evidencia que la terapia complementaria puede reducir los síntomas de la menopausia y/o la pérdida de la densidad ósea (10,35,56). Se pueden utilizar múltiples agentes como terapia complementaria, que incluye progestágenos solos, estrógeno solos, combinaciones de estrógeno y progesterona, tibolona y raloxifeno. Los agentes complementarios seleccionados adecuadamente reducen significativamente los efectos secundarios o los síntomas de la menopausia bioquímica, mejora el cumplimiento de la terapia de los análogos y permite una terapia prolongada sin comprometer la eficacia de la terapia con los aGnRH (1,59). Entre los medicamentos usados como terapia complementaria están; a. acetato de medroxiprogesterona solo (AMP) que reduce los efectos secundarios de los aGnRH y posiblemente prolonga la duración de la respuesta del leiomioma al aGnRH (60,61). Mizutani y col. (62) sugieren: a. el uso del AMP como terapia complementaria en la prevención de los síntomas adversos del hipostrogenismo cuando se usa los aGnRH preoperatoriamente; b. estrógenos solos: su uso está limitado por el temor al desarrollo de la hiperplasia endometrial. Wang y col. (63) recomiendan el uso del estriol como terapia complementaria al uso de los aGnRH ya que previene el aumento de peso y tiene un efecto proliferativo menor sobre el endometrio cuando se compara con el estradiol, la estrona o los estrógenos conjugados (EC); c.

estrógenos y progestágenos combinados (EPC): el uso de EPC como terapia complementaria ha demostrado ser al menos comparable, si no superior, a los regímenes complementarios de progestágenos solos (52); Freidman y col. (64) han reportado y sugerido el uso de EPC como terapia complementaria hasta por 24 meses, evitando la desmineralización ósea. La combinación más comúnmente usada es el EC y la AMP (10); d. Tibolona: es un regulador sintético de la actividad estrogénica tisular selectiva (STEAR), y es metabolizada en 3 metabolitos; 2 de ellos, el 3a y 3b-hidroxi, ejercen un efecto estrogénico a través de la activación del receptor de estrógeno, la tibolona se ha utilizado durante mucho tiempo en el tratamiento de las molestias climatéricas y en la prevención de la pérdida ósea en mujeres posmenopáusicas (65,66). Palomba y col. (57,67) han evaluado el uso a largo plazo (hasta 24 meses) de aGnRH combinado con la tibolona para el tratamiento de leiomiomas uterinos y concluyeron que, a pesar de la duración muy prolongada del uso de aGnRH, la tibolona redujo los sofocos, evitó la pérdida ósea y revirtió los efectos cognitivos causados por el aGnRH sin modificar el perfil lipídico del paciente; e. Raloxifeno: es un análogo del tamoxifeno y pertenece al grupo de los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM); basado en sus características químicas y farmacológicas, el raloxifeno es un SERM derivado del benzotiofeno de segunda generación; tiene una actividad selectiva tanto como agonista o como antagonista dependiendo del tejido sobre el cual actúe; actúa como agonista sobre los receptores beta estrogénicos del tejido óseo y del hígado, reduciendo la resorción ósea y el ciclo metabólico total del hueso pero a nivel del útero (inhibe la proliferación endometrial) y en la mama actúa como antagonista de los receptores alfa estrogénicos (68). El uso de raloxifeno con el aGnRH durante 6 meses provoca una reducción significativa del tamaño del útero y del leiomioma a partir de valor inicial en comparación con el uso del aGnRH y el placebo; esto sugiere un mecanismo sinérgico para el aGnRH y el raloxifeno; además, esta combinación disminuyó la pérdida de densidad mineral ósea, previno o redujo parte de la sintomatología climatérica y los trastornos metabólicos agudos provocados por el uso del análogo (69-71).

ii. Antagonistas

La nueva generación de antagonistas de la GnRH (antGnRH) (3ª generación) muestran un perfil de efectos secundarios más tolerable en comparación con los antGnRH de la 1ª y 2ª generación. Los antGnRH han demostrado ser una alternativa potencial para el tratamiento de estas condiciones dependientes de estrógenos, permitiendo un control de los niveles de E2 dependiente de la dosis del antagonista (72). Estos medicamentos son capaces de producir una reducción del tamaño de los leiomiomas uterinos de hasta un 50 % (73). Con los primeros antGnRH, una de las principales limitaciones al uso generalizado de ellos en el tratamiento del leiomioma fue la vida media corta y la no disponibilidad de la formulación de depósito, lo que requería la dosificación repetitiva (diariamente para la mayoría de los antagonistas) (10). El acetato de cetrorelix, el acetato de ganirelix y el Nal-Glu se han usado en el tratamiento médico de leiomiomas, actualmente no son muy utilizados por las razones anteriormente mencionadas. La administración de ellos es mediante el uso de la inyección subcutánea, cada 1 a 4 días (18,74). El primero tiene el potencial de disminuir el volumen del útero y de los miomas en las pacientes con desaparición de la menorragia, del dolor pélvico y rápido retorno de función ovárica una vez finalizado el tratamiento. Se cree que aumenta los procesos apoptóticos, inhibe la proliferación celular y disminuye la producción de parte del antígeno extracelular, componentes de los leiomiomas, incluido el colágeno-1A, la fibronectina y la variante versicana V0 (75, 76). Uno de los antGnRH, el relugolix o TAK-385 es un nuevo no péptido, de uso oral, con una alta afinidad y una potente actividad antagonista selectiva de la GnRH humana; supresión que se mantiene durante su administración y con una reversibilidad rápida del bloqueo como todos los antGnRH (79). El uso de 40 mg de relugolix, una vez al día, se ha empleado para tratar el sangrado menstrual abundante y los síntomas de dolor asociados a los miomas uterinos, asimismo, su uso es seguro y bien tolerado, y con efectos secundarios leves; los estudios realizados han demostrado una abolición parcial o completa del dolor en un 50 % de las pacientes como también se observó en más del 80 % de ellas, además

en más del 50 % de las pacientes se logró una reducción del volumen del útero y que volvió a la normalidad tras la interrupción de relugolix. Hay una clara ventaja que tienen los antGnRH sobre los agonistas, especialmente, es la restauración de la fertilidad (80). Otro antGnRH que se dispone actualmente de uso oral es el elagolix que es un nuevo no péptido bien tolerado, se vuelve biodisponible después de la administración, tiene una vida media de 4 a 6 horas y es de rápida acción farmacológica. Provoca una rápida disminución de las gonadotropinas séricas, pero el efecto del compuesto se revierte rápidamente después de la parar la administración del mismo; estas propiedades sugieren que el elagolix permite la supresión pituitaria y gonadal relacionada con la dosis en pacientes premenopáusicas (81). Desde su aprobación por la FDA en julio de 2018, el elagolix se ha convertido en el primer antGnRH utilizado para el manejo y tratamiento del dolor pélvico y la dismenorrea asociados con endometriosis de moderada a grave, así como la dispareunia (74). Igualmente, se ha demostrado que el empleo de 200 a 600 mg reduce el tamaño de los miomas, del útero y disminuye el SUA debido a los miomas (60,82). Es importante mencionar que ni la regularidad de los ciclos menstruales ni la masa corporal del paciente determina la eficacia del antGnRH (83,84). Otro antGnRH que está en estudio en el tratamiento de los leiomiomas, es el linzagolix, el cual ha demostrado ser seguro y bien tolerado, con buenos resultados que pueden observarse después de 4 semanas de tratamiento, y con efectos secundarios de leve a moderado (85). Igualmente, que sucede con los aGnRH, el uso prolongado de los antGnRH justifica el uso de la medicina completaría, similar a la usada con los análogos.

E. Agentes antiprogesterona

Se ha demostrado que los leiomiomas poseen un mayor número de receptores de progesterona A y B (PR-a y PR-B) que el tejido miometrial circundante (86), asimismo se ha implicado a la P vía de estos receptores en la producción o síntesis de matriz extracelular aberrante por lo que se ha considerado el uso de medicamentos anti-P para tratar los miomas uterinos.

I. Mefipristona

Entre los agentes antiprogesterona tenemos a la mifepristona, también conocida como RU 38486 y/o RU486, es el antagonista del RP más estudiado usado en leiomiomas (87-90). Este compuesto es un antagonista competitivo y tiene mayor afinidad para la unión al ligando dominio de los PRs (91). Varios estudios han demostrado que la mifepristona es capaz de mejorar los síntomas y de reducir el volumen de leiomiomas (87,92-94). La administración de la mifepristona entre 5 mg y 50 mg durante 3 meses, como agente terapéutico para los leiomiomas uterinos redujo el tamaño del leiomioma entre un 26 % a un 74 % y una mejoría de los síntomas relacionados con el leiomioma entre un 63 % a un 100 %. Entre los efectos secundarios está la elevación transitoria de las transaminasas, que ocurrió en el 4 % de los casos, así como la hiperplasia endometrial que se detectó en 28 % de las mujeres que fueron examinadas con biopsias endometriales (95-97). Asimismo, el uso de 5 a 10 mg diariamente por un año demostró una reducción del volumen del útero en 48 % a los 6 meses de tratamiento y del 52 % al año; produjo amenorrea en el 65 % a los 6 meses y en el 70 % de las pacientes al año (88). Diferentes autores (87,93,94) concluyen que la mifepristona reduce el SUA, el SMA y el sangrado intermenstrual, como también mejora la calidad de vida de estas pacientes.

ii. Asoprisnil

Asoprisnil o J867, BAY86-5294 es un modulador selectivo del receptor de progesterona (SPRM) que fue desarrollado para el tratamiento de miomas sensibles a la progesterona. Produce cambios morfológicos únicos que están asociados con la inhibición de la proliferación del endometrio y el crecimiento de los leiomiomas; por supuesto estos cambios pueden ocasionar amenorrea (98,99). Asoprisnil es una molécula que se une a los PRs con una afinidad 3 veces mayor que la de la Progesterona (97). Dependiendo de la dosis, el medicamento reduce el tamaño o volumen del útero y de los miomas, asimismo, disminuye la menorragia (98,99) y, produce amenorrea a medida que se incrementa la dosis del asoprisnil (97,98). El fármaco se administra diariamente a una dosis de 10 mg, no más de

3 a 4 meses, ya que ocasiona proliferación del endometrio con alteraciones glandulares aunque sucede muy poco frecuente (96). Basado en esos hallazgos, Home y col. (100) no recomiendan el uso de los SPRM debido a que consideraran que no son seguros.

iii. Acetato de Telapristona/CDB-4124 (nombres comerciales Proellex, Progenta)

La telapristona (CDB-4124) fue desarrollada por la División de Desarrollo de Contraceptivos del Instituto Nacional de Salud (NIH) (101). Ha sido estudiada en el tratamiento de los leiomiomas (102), sin embargo, dicho estudio fue detenido debido que las pruebas hepáticas sugirieron que era hepatotóxico (10,18).

iv. Ulipristal/CDB-2914 (VA 2914)

Aprobado por la FDA como contraceptivo de emergencia, tiene una estructura similar a la mifepristona por lo que parecer ser efectivo para tratar los leiomiomas (10). El ulipristal reduce el dolor, el sangrado y el tamaño del mioma entre un 17 % a un 24 %, y mejora la calidad de vida (103). Igualmente, que otros SPRMs, su uso prolongado este asociado con el engrosamiento e hiperplasia endometrial (96,104). Estudios realizados por NIH, División de Salud y Enfermedades Infantiles (NICHD), en pacientes con leiomiomas, usando dosis de 10 y 20 mg diarios durante 3 ciclos menstruales, reportaron una reducción de los miomas del alrededor del 21 % para la dosis de 10 mg y del 36 % para la dosis de 20 mg al final de los 3 meses de tratamiento, por consiguiente, con una mejoría del SUA y de la calidad de vida (103,105). Al extender el estudio a 6 meses usando las mismas dosis, se consiguieron los mismos resultados (103,105). Estudios realizados en Europa, concluyeron que el tratamiento durante 13 semanas redujo el sangrado en un 91 % al administrar 5 mg y un 92 % al suministrar la dosis de 10 mg y una reducción del tamaño del leiomioma en un 21 % y 12 % en las que recibieron 5 y 10 mg, respectivamente (106). Otro estudio europeo en el cual se administraron dosis de 5 mg y 10 mg por un período de 3 meses, reportaron una disminución del SUA en un 90 % con 5 mg y un 98 % con 10 mg, asimismo, una reducción del tamaño de los miomas en un 36 % y 42 % para la dosis de 5 mg y 10 mg, respectivamente (107). Estos estudios permitieron la aprobación del uso

del ulipristal en el tratamiento preoperatorio de los leiomiomas en Europa (18).

F. Inhibidores de la aromatasa (IA)

La aromatasa, también llamada estrógeno sintasa, es una enzima del citocromo P-450 que desempeña un papel fundamental en la conversión de andrógenos en estrógenos. Los estrógenos se biosintetizan en sitios gonadales y extragonadales por la acción de la aromatasa (18). Estudios *in vitro* han demostrado que las células de los leiomiomas presentan actividad de la aromatasa, lo que permite pensar que el mismo leiomioma posee una fuente propia de estrógenos que permite su crecimiento al estimular una matriz extracelular aberrante (108). Estos estudios han estimulado el uso de estos medicamentos en el tratamiento de los miomas. Se han realizado estudios a corto plazo usando 2,5 mg de letrozole y 1 mg de anastrozole diariamente con buenos resultados (109,110). El empleo del anastrozole por 3 meses ha logrado reducir el tamaño de los miomas en un 55,7 % (109). Uno de los problemas de los IA cuando es empleado de forma prolongada es la descalcificación ósea por lo que hay agregar tratamiento completaría o add-back. Parsanezhad y col. (110) reportaron una reducción de los miomas en un 45 % con el uso del letrozole, igualmente, sugieren el uso a corto plazo de los IA en mujeres con leiomiomas que quiere evitar la cirugía y tienen deseos de fertilidad.

G. Análogos de la Somatostatina

Existe un interés creciente por los factores de crecimiento parecidos a la insulina (IGF) I y II en el origen y crecimiento de los miomas (111,112). Los leiomiomas expresan niveles más altos de receptores IGF-I/IGF-II, en comparación con el miometrio adyacente normal (111,113); estos tejidos secretan los IGF de forma autocrina y paracrina para su propio empleo (113). Lanreotida es un análogo de acción prolongada de la somatostatina que reduce la secreción de la hormona del crecimiento. De Leo y col. (114). encontraron una reducción del útero en un 24 % y de los leiomiomas en un 42 % con el empleo de la lanreotida por 3 meses; estos hallazgos

demuestran que la hormona de crecimiento está involucrada en el crecimiento y patogénesis de los miomas. El tratamiento de los miomas con los análogos de la somatostatina parece ser seguro y generalmente bien tolerado (114).

H. Carbergolina

La carbergolina es un agonista de la dopamina que se utiliza eficazmente en el tratamiento del prolactinoma y para la inhibición de la lactancia. Sayyah-Melli y col. (115) evaluaron la carbergolina en leiomiomas uterinos encontrando una reducción del volumen de aproximadamente el 50 % con 6 semanas de uso (115,116). Estos hallazgos justifican estudios más amplios para evaluar el uso potencial de la carbergolina en el tratamiento de los leiomiomas uterinos.

I. Otras alternativas médicas

Vitamina D

La evidencia demuestra que la vitamina D (VitD) inhibe el crecimiento e induce la apoptosis en células cultivadas de leiomioma humano (10,117,118). Sabry y col. (10) cuantificaron los niveles de la 1, 25-dihidroxitamina D3 (1,25-diOHVit D3) biológicamente activa y el precursor 25-hidroxitamina D3 (25-OHVit D3) en el suero de mujeres con miomas y en un grupo control, encontrando que los niveles de la vitamina D y su precursor era más bajos en las pacientes con miomas que en las mujeres del grupo control. Los autores (10) encontraron una correlación negativa significativa entre los niveles de la Vit D y el volumen del útero ($p < 0,05$) y el número de miomas ($p < 0,05$), lo que indica que hay una correlación dosis/respuesta entre niveles séricos bajos de la Vit D y la severidad de los miomas y sugiere que el uso de la VitD o sus análogos como una opción de tratamiento para prevenir y tratar los miomas uterinos (10).

J. Galato de epigallocatequina (extracto de té verde)

El galato de epigallocatequina (EGCG), que es la principal catequina del té verde y comprende

>40 % de la mezcla polifenólica total de las catequinas (119). Las catequinas son un grupo de bioflavonoides que tienen capacidad antioxidante y antiinflamatoria. Químicamente, las catequinas poseen dos anillos de benceno (llamados anillos A y B) y un heterociclo de dihidropirano (el anillo C) con un grupo hidroxilo en el carbono 3. El anillo A es similar a una fracción de resorcinol mientras que el anillo B es similar a una fracción de catecol (120). El EGCG posee varias actividades biológicas que incluyen potentes antioxidantes y antiinflamatorios (121). Zhang y col. (122) han demostrado que el EGCG inhibe la proliferación de células del leiomioma e induce apoptosis. Islam y col. (123) encontraron que el EGCG indujo efectos antifibróticos y alteró múltiples vías de señalización involucradas en la fibrosis en las células de los miomas. Estos resultados sugieren que EGCG puede ser un potencial agente antileiomioma uterino que actúa a través de múltiples vías de transducción y respaldan la realización de una mayor investigación del EGCG como tratamiento para el crecimiento de fibromas y los síntomas asociados a los leiomiomas. Roshdy y col. (124) reportaron una reducción de los síntomas relacionados a los miomas en 32,4 % ($p < 0,0001$), y concluyeron que el EGCG se muestra como un agente terapéutico prometedor, seguro y eficaz para mujeres con leiomiomas sintomáticos, siendo una terapia sencilla, económica y fácil de administración oral, asimismo sin efectos sobre el endometrio.

Tratamiento quirúrgico

A. Procedimientos mínimamente invasivos

Embolización de la arteria uterina (EAU)

Este procedimiento consiste en bloquear la irrigación sanguínea al embolizar la o las arterias que sustentan sangre a los miomas (10,125). Debido a que las arterias uterinas son responsables de aproximadamente el 94 % del suministro de sangre a los fibromas uterinos, y el resto se recibe de las arterias ováricas a través del ligamento infundíbulo-pélvico, este procedimiento interrumpe significativamente el suministro de sangre a los fibromas (126). Con la EAU, se accede a las arterias uterinas bajo guía fluoroscópica y se les inyecta una masa de

microesferas de gelatina de trisacril o partículas de alcohol polivinílico para la lograr la oclusión. La EAU es una opción segura y eficaz para mujeres adecuadamente seleccionadas que desean conservar su útero (35). Generalmente, la EAU es más útil para tratar miomas intramurales, mientras que un abordaje histeroscópico sería más apropiado para los miomas submucosos (127). Existe el riesgo de exposición a la radiación y embolización retrógrada que podría conducir a insuficiencia ovárica prematura (128). Otra complicación potencial es la aparición de sinequias uterinas (129); también se han reportado complicaciones obstétricas en los casos que han logrado embarazarse tales como aborto espontáneo, parto prematuro, placenta previa y hemorragia posparto (129). Es importante mencionar la limitación del uso de esta técnica en los leiomiomas grandes (127).

Ultrasonido focal guiado con resonancia magnética (MRgFUS)

Es una técnica no invasiva que emplea o envía la convergencia de múltiples ondas de energía ultrasónica en el tejido del mioma, lo que conduce a la destrucción térmica del tejido, sin producir efectos térmicos en los alrededores del tejido enfocado, guiado con la resonancia magnética (IRM) (130). Esta energía ultrasónica proporciona ondas sonoras de alta frecuencia y alta energía que inducen calor en el mioma lo que ocasiona una coagulación y necrosis del mismo; por supuesto no requiere ninguna incisión. Se necesitan estudios para determinar los resultados e identificar las candidatas óptimas para este procedimiento no invasivo (10). La IRM permite visualizar la anatomía y determinar el volumen y localización del mioma (127); se realizan varios procedimientos en un periodo de 2 a 4 horas y se realiza en forma ambulatoria y la paciente puede volver a sus actividades diarias en plazo de 3 días (127). Esta tecnología es aprobada por el FDA de EUN en mujer con miomas sintomáticos pero que no desean fertilidad (131). Stewart y col. (132) reportaron un 71 % y 51 % de reducción de los síntomas después de 6 y 12 meses de emplear la MRgFUS, respectivamente. Sin embargo, Sharp y col. (131) encontraron una reducción de los miomas solo del 13,5 % después de 6 meses y un 9,4 % después de 12

meses. Este método no puede ser empleado en miomas pedunculados ni miomas subseroso que estén cerca de órganos, asimismo, se tratar cada mioma en forma individual y el embarazo no es recomendado después del procedimiento. Otro problema es que se requiere el equipo adecuando para utilizar el RMgFUS (127).

B. invasivos

Ablación endometrial

La mayoría de los estudios clínicos que han evaluado la ablación endometrial han excluido a mujeres con miomas. En un estudio donde se utilizó la ablación endometrial combinado con miomectomía histeroscópica, se encontró que las pacientes tienen el riesgo del 8 % de sufrir una segunda intervención quirúrgica para leiomiomas uterinos después de un período de seguimiento durante 6 años (133). Se debe tener en cuenta que la paciente debe ser evaluada adecuadamente antes de decidir este procedimiento y debe ser usado en pacientes que no tengan deseos de fertilidad (10,134). La destrucción o ablación endometrial (AE) se puede realizar mediante varias técnicas incluyendo la histeroscopia; la ablación endometrial histeroscópica se ha realizado con fotocoagulación, rollerball, electrocoagulación, láser de granate de itrio y aluminio (YAG) o resección con asa térmica (135). La ablación/resección endometrial sin uso del histeroscopio o llamada global (136), se puede utilizar las técnicas de ablación global como la ablación con balón térmico o con agua caliente, la crioablación con diferentes tipos de sondas, la ablación con fluido caliente circulante, la ablación por microondas, la ablación por radiofrecuencia, la sonda electrocoaguladora bipolar y de láser con fibras de diodo (136).

Oclusión de la arteria uterina por vía laparoscópica (OAUL)

La oclusión de la arteria uterina por vía laparoscópica ha sido recientemente introducida para el tratamiento de los fibromas uterinos. Con el desarrollo de la tecnología de la laparoscopia ginecológica en los últimos años, la oclusión de la arteria uterina por laparoscopia (OAUL) se

ha convertido en un tratamiento primario para los fibromas uterinos sintomáticos. La oclusión de la arteria uterina por laparoscopia para tratar los fibromas uterinos tiene resultados clínicos favorables, como el alivio de la menometrorragia, la disminución del volumen uterino y la reducción de la tasa de recurrencia de los fibromas. Sin embargo, el mecanismo terapéutico de la UAUL sigue sin estar claro. Es posible que el mecanismo de la UAUL esté asociado principalmente con el suministro de sangre uterina y las vías arteriales intramurales uterinas y con la diferencia entre el miometrio uterino y los tejidos fibroides en el sistema de coagulación-fibrinólisis. La UAUL consiste en la oclusión de la arteria uterina a través de un abordaje retroperitoneal lateral; el método ha demostrado ser eficaz en un grupo pequeño de mujeres (n= 8) con alteración de la anatomía pélvica. Holub y col. (137) han reportado una mejoría en la menorragia y/o dismenorrea en un 93,2 % con una reducción promedio del 57,8 % del mioma dominante.

Miólisis/Criomiólisis

La miólisis consiste en la destrucción de los leiomiomas uterinos por energía enfocada directamente al mismo y se cree que interrumpe el suministro de sangre al mioma. Se ha usado electrocirugía bipolar, coagulación térmica, radiofrecuencia y laser de neodimio: itrio-granate de aluminio (Nd: YAG) para producir la necrosis coagulativa de los fibromas por termomiólisis. La criomiólisis usa una sonda sobre enfriada para causar la degeneración esclerohialina de los miomas. Estos procedimientos se realizan por vía laparoscópica y se trata cada mioma en forma individual; otra de las limitaciones es que miomas intramurales puede pasar desapercibidos a que menos que se utilicen métodos de imágenes para guiarse (10,127).

Miomectomía

La miomectomía, que al igual que la histerectomía se emplea desde hace más de 150 años; consiste en la extirpación de los miomas y por supuesto conserva la fertilidad (127). La

miomectomía generalmente se realiza mediante histeroscopia, laparoscopia, uso de la robótica o mediante laparotomía (138,139). La laparotomía o miomectomía abdominal es útil para tratar los fibromas subserosos o intramurales (140), mientras la vía histeroscópica es más apropiada para fibromas submucosos (141). La miomectomía laparoscópica es útil para tratar tumores de fácil acceso como los miomas subserosos superficiales o pedunculados (141). La miomectomía es la opción más utilizada en mujeres que desean mantener su fertilidad o su útero (10). La desventaja mayor de la miomectomía es que entre el 50 % y el 60 % de las pacientes presentarán nuevos miomas detectados por ultrasonido dentro de los 5 años siguientes al procedimiento (142,143). Además, más de un tercio de estas mujeres requerirán una intervención quirúrgica adicional para los leiomiomas en 5 años (144).

Histerectomía

Igual que la miomectomía, la histerectomía se utiliza desde hace más de 150 años y es una de las intervenciones quirúrgicas más practicadas en mujeres, asimismo, es el tratamiento definitivo y curativo de los leiomiomas, independientemente de su número, tamaño y localización. Se considerado como la mejor opción para mujeres que han completado su fertilidad y por la clínica producida por los miomas requiere este tratamiento (27). La realización de la histerectomía se puede realizar vía laparoscópica, abdominal, vaginal o robótica, dependiendo las características del tamaño del útero y el tamaño y localización de los leiomiomas.

Conflicto de Interés: El autor declara que no existe ninguno

Contribuciones: el autor certifica que diseñó y planificó el estudio, buscó y revisó las referencias, analizó la información y, escribió el manuscrito

Soporte Económico: no existió

Inteligencia Artificial: el autor declara que no usada en la escritura o soporte del manuscrito

REFERENCIAS

1. Bulun SE. Uterine fibroids. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1344-1355.
2. Stewart EA. Clinical practice. Uterine fibroids. *N Engl J Med*. 2015;372(17):1646-1655.
3. Munro MG, Mainor N, Basu R, Brisinger M, Barreda L. Oral medroxyprogesterone acetate and combination oral contraceptives for acute uterine bleeding: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2006;108(4):924-929.
4. Marsh EE, Ekpo GE, Cardozo ER, Brocks M, Dune T, Cohen LS. Racial differences in fibroid prevalence and ultrasound findings in asymptomatic young women (18-30 years old): A pilot study. *Fertil Steril*. 2013;99(7):1951-1957.
5. Giuliani E, As-Sanie S, Marsh EE. Epidemiology and management of uterine fibroids. *Int J Gynaecol Obstet*. 2020;149(1):3-9.
6. 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(1):100-107.
7. Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS; FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011;113(1):3-13.
8. Davis BJ, Haneke KE, Miner K, Kowalik A, Barrett JC, Peddada S, et al. The fibroid growth study: Determinants of therapeutic intervention. *J Womens Health (Larchmt)*. 2009;18(5):725-732.
9. Marnach ML, Laughlin-Tommaso SK. Evaluation and Management of Abnormal Uterine Bleeding. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(2):326-335.
10. Sabry M, Al-Hendy A. Medical treatment of uterine leiomyoma. *Reprod Sci*. 2012;19(4):339-353.
11. Chodankar R, Critchley HOD. Biomarkers in abnormal uterine bleeding. *Biol Reprod*. 2019;101(6):1155-1166.
12. Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS; FIGO Menstrual Disorders Committee. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018;143(3):393-408. Erratum in: *Int J Gynaecol Obstet*. 2019;144(2):237.
13. Liu T, Yu J, Kuang W, Wang X, Ye J, Qiu X, et al. Acupuncture for uterine fibroids: Protocol for a systematic review of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(8):e14631.
14. Viswanathan M, Hartmann K, McKoy N, Stuart G, Rankins N, Thieda P, et al. Management of uterine fibroids: an update of the evidence. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2007;(154):1-122.
15. Smith SK, Abel MH, Kelly RW, Baird DT. Prostaglandin synthesis in the endometrium of women with ovular dysfunctional uterine bleeding. *Br J Obstet Gynaecol*. 1981;88(4):434-442.
16. Smith SK, Abel MH, Kelly RW, Baird DT. A role for prostacyclin (PGI₂) in excessive menstrual bleeding. *Lancet*. 1981;1(8219):522-524.
17. Elder MG. Prostaglandins and menstrual disorders. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1983;287(6394):703-704.
18. Lewis TD, Malik M, Britten J, San Pablo AM, Catherino WH. A Comprehensive Review of the Pharmacologic Management of Uterine Leiomyoma. *Biomed Res Int*. 2018;2018:2414609.
19. Munro MG. Abnormal uterine bleeding in the reproductive years. Part II-medical management. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 2000;7(1):17-35.
20. National Health Committee. New Zealand. Guidelines for the Management of Heavy Menstrual Bleeding. Christchurch: 1998. Disponible en: [https://www.moh.govt.nz/notebook/nbbooks.nsf/0/33E986412C26662CCC256E8900745222/\\$file/guidelines-management-heavy-menstrual-bleeding.pdf](https://www.moh.govt.nz/notebook/nbbooks.nsf/0/33E986412C26662CCC256E8900745222/$file/guidelines-management-heavy-menstrual-bleeding.pdf).
21. Speroff's Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Menstruation-Related Disorders. Chapter 14. In: Taylor HS, Pal L, Seli E, editors. 9th edition. Editorial Wolters Kluwer; 2020.p.1150-1213.
22. Lethaby A, Duckitt K, Farquhar C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(1):CD000400. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;9:CD000400.
23. Lukes AS, Kouides PA, Moore KA. Tranexamic acid: a novel oral formulation for the treatment of heavy menstrual bleeding. *Womens Health (Lond)*. 2011;7(2):151-158.
24. Callender ST, Warner GT, Cope E. Treatment of menorrhagia with tranexamic acid. A double-blind trial. *Br Med J*. 1970;4(5729):214-216.
25. Edlund M, Andersson K, Rybo G, Lindoff C, Astedt B, von Schoultz B. Reduction of menstrual blood loss in women suffering from idiopathic menorrhagia with a novel antifibrinolytic drug (Kabi 2161). *Br J Obstet Gynaecol*. 1995;102(11):913-917.
26. Lukes AS, Moore KA, Muse KN, Gersten JK, Hecht BR, Edlund M, et al. Tranexamic acid treatment for heavy menstrual bleeding: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2010;116(4):865-875.
27. Vilos G, Lefebvre G, Graves G. Clinical Practice Gynaecology Committee Members and Reproductive Endocrinology Infertility Committee Members. Guidelines for the management of abnormal uterine bleeding. *J Obstet Gynaecol Can*. 2001;106:1-6.

28. Yaşa C, Güngör Uğurlucan F. Approach to Abnormal Uterine Bleeding in Adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2020;12(Suppl 1):1-6.
29. Wellington K, Wagstaff AJ. Tranexamic acid: A review of its use in the management of menorrhagia. *Drugs.* 2003;63(13):1417-1433.
30. Qin J, Yang T, Kong F, Zhou Q. Oral contraceptive use and uterine leiomyoma risk: A meta-analysis based on cohort and case-control studies. *Arch Gynecol Obstet.* 2013;288(1):139-148.
31. Harrison-Woolrych M, Robinson R. Fibroid growth in response to high-dose progestogen. *Fertil Steril.* 1995;64(1):191-192.
32. Wallach EE, Vlahos NF. Uterine myomas: an overview of development, clinical features, and management. *Obstet Gynecol.* 2004;104(2):393-406.
33. Venkatachalam S, Bagratee JS, Moodley J. Medical management of uterine fibroids with medroxyprogesterone acetate (Depo Provera): A pilot study. *J Obstet Gynaecol.* 2004;24(7):798-800.
34. Milsom I, Andersson K, Andersch B, Rybo G. A comparison of flurbiprofen, tranexamic acid, and a levonorgestrel-releasing intrauterine contraceptive device in the treatment of idiopathic menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;164(3):879-883.
35. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin. Alternatives to hysterectomy in the management of leiomyomas. *Obstet Gynecol.* 2008;112(2 Pt 1):387-400.
36. Barbieri RL, Ryan KJ. Danazol: endocrine pharmacology and therapeutic applications. *Am J Obstet Gynecol.* 1981;141(4):453-463.
37. Lamb MP. Danazol in menorrhagia: a double blind placebo controlled trial. *Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 1897;7:212-216.
38. Need JA, Forbes KL, Milazzo L, McKenzie E. Danazol in the treatment of menorrhagia: the effect of a 1 month induction dose (200 mg) and 2 month's maintenance therapy (200 mg, 100 mg, 50 mg or placebo). *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1992;32(4):346-352.
39. Bonduelle M, Walker JJ, Calder AA. A comparative study of danazol and norethisterone in dysfunctional uterine bleeding presenting as menorrhagia. *Postgrad Med J.* 1991;67(791):833-836.
40. De Leo V, la Marca A, Morgante G. Short-term treatment of uterine fibromyomas with danazol. *Gynecol Obstet Invest.* 1999;47(4):258-262.
41. La Marca A, Musacchio MC, Morgante G, Petraglia F, De Leo V. Hemodynamic effect of danazol therapy in women with uterine leiomyomata. *Fertil Steril.* 2003;79(5):1240-1242.
42. La Marca A, Giulini S, Vito G, Orvieto R, Volpe A, Jasonni VM. Gestrinone in the treatment of uterine leiomyomata: effects on uterine blood supply. *Fertil Steril.* 2004;82(6):1694-1696.
43. Coutinho EM. Treatment of large fibroids with high doses of gestrinone. *Gynecol Obstet Invest.* 1990;30(1):44-47.
44. Maggi R, Cariboni AM, Marelli MM, Moretti RM, André V, Marzagalli M, et al. GnRH and GnRH receptors in the pathophysiology of the human female reproductive system. *Hum Reprod Update.* 2016;22(3):358-381.
45. Vannuccini S, Luisi S, Tosti C, Sorbi F, Petraglia F. Role of medical therapy in the management of uterine adenomyosis. *Fertil Steril.* 2018;109(3):398-405.
46. Grow DR, Filer RB. Treatment of adenomyosis with long-term GnRH analogues: A case report. *Obstet Gynecol.* 1991;78(3 Pt 2):538-9.
47. Stratopoulou CA, Donnez J, Dolmans MM. Conservative Management of Uterine Adenomyosis: Medical vs. Surgical Approach. *J Clin Med.* 2021;10(21):4878.
48. Malik M, Britten J, Cox J, Patel A, Catherino WH. Gonadotropin-releasing hormone analogues inhibit leiomyoma extracellular matrix despite presence of gonadal hormones. *Fertil Steril.* 2016;105(1):214-224.
49. Lin J, Sun C, Li R. Gonadotropin releasing hormone agonists in the treatment of adenomyosis with infertility. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 1999;34(4):214-216.
50. Andreeva E, Absatarova Y. Triptorelin for the treatment of adenomyosis: A multicenter observational study of 465 women in Russia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020;151(3):347-354.
51. Donnez J, Hervais Vivancos B, Kudela M, Audebert A, Jadoul P. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging trial comparing fulvestrant with goserelin in premenopausal patients with uterine fibroids awaiting hysterectomy. *Fertil Steril.* 2003;79(6):1380-1389.
52. Friedman AJ, Hoffman DI, Comite F, Browneller RW, Miller JD. Treatment of leiomyomata uteri with leuprolide acetate depot: A double-blind, placebo-controlled, multicenter study. The Leuprolide Study Group. *Obstet Gynecol.* 1991;77(5):720-725.
53. Khan KN, Kitajima M, Hiraki K, Fujishita A, Sekine I, Ishimaru T, et al. Changes in tissue inflammation, angiogenesis and apoptosis in endometriosis, adenomyosis and uterine myoma after GnRH agonist therapy. *Hum Reprod.* 2010;25(3):642-653.
54. Wiznitzer A, Marbach M, Hazum E, Insler V, Sharoni Y, Levy J. Gonadotropin-releasing hormone specific binding sites in uterine leiomyomata. *Biochem Biophys Res Commun.* 1988;152(3):1326-1331.
55. Chen W, Yoshida S, Ohara N, Matsuo H, Morizane M, Maruo T. Gonadotropin-releasing hormone antagonist

- cetorelix downregulates proliferating cell nuclear antigen and epidermal growth factor expression and up-regulates apoptosis in association with enhanced poly(Adenosine 50-Diphosphate-Ribose) polymerase expression in cultured human leiomyoma cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(2):884-892.
56. Lethaby A, Vollenhoven B, Sowter M. Pre-operative GnRH analogue therapy before hysterectomy or myomectomy for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(2):CD000547. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;11:CD000547.
 57. Palomba S, Orio F Jr, Falbo A, Oppedisano R, Tolino A, Zullo F. Tibolone reverses the cognitive effects caused by leuprolide acetate administration, improving mood and quality of life in patients with symptomatic uterine leiomyomas. *Fertil Steril.* 2008;90(1):165-173.
 58. Wang PH, Lee WL, Cheng MH, Yen MS, Chao KC, Chao HT. Use of a gonadotropin-releasing hormone agonist to manage perimenopausal women with symptomatic uterine myomas. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2009;48(2):133-137.
 59. Surrey ES. Gonadotropin-releasing hormone agonist and add-back therapy: What do the data show? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2010;22(4):283-288.
 60. Carr BR, Marshburn PB, Weatherall PT, Bradshaw KD, Breslau NA, Byrd W, 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(5):1217-1223.
 61. Sankaran S, Manyonda IT. Medical management of fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2008;22(4):655-676.
 62. Mizutani T, Sugihara A, Honma H, Komura H, Nakamuro K, Terada N. Effect of steroid add-back therapy on the proliferative activity of uterine leiomyoma cells under gonadotropin-releasing hormone agonist therapy. *Gynecol Endocrinol.* 2005;20(2):80-83.
 63. Wang Y, Yano T, Kikuchi A, Yano N, Matsumi H, Ando K, et al. Comparison of the effects of add-back therapy with various natural oestrogens on bone metabolism in rats administered a long-acting gonadotrophin-releasing hormone agonist. *J Endocrinol.* 2000;165(2):467-473.
 64. Friedman AJ, Daly M, Juneau-Norcross M, Rein MS, Fine C, Gleason R, et al. A prospective, randomized trial of gonadotropin-releasing hormone agonist plus estrogen-progestin or progestin "add-back" regimens for women with leiomyomata uteri. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;76(6):1439-1445.
 65. Riggs BL. Tibolone as an alternative to estrogen for the prevention of postmenopausal osteoporosis in selected postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(7):2417-2418.
 66. Kloosterboer HJ, Ederveen AG. Pros and cons of existing treatment modalities in osteoporosis: A comparison between tibolone, SERMs and estrogen (+/-progestogen) treatments. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2002;83(1-5):157-165.
 67. Palomba S, Affinito P, Di Carlo C, Bifulco G, Nappi C. Long-term administration of tibolone plus gonadotropin-releasing hormone agonist for the treatment of uterine leiomyomas: Effectiveness and effects on vasomotor symptoms, bone mass, and lipid profiles. *Fertil Steril.* 1999;72(5):889-895.
 68. Herrero Mediavilla R. El raloxifeno. *Med Integ.* 2022; (1):27-32.
 69. Palomba S, Orio F Jr, Russo T, Falbo A, Amati A, Zullo F. Gonadotropin-releasing hormone agonist with or without raloxifene: effects on cognition, mood, and quality of life. *Fertil Steril.* 2004;82(2):480-482.
 70. Palomba S, Russo T, Orio F Jr, Sammartino A, Sbrano FM, Nappi C, et al. Lipid, glucose and homocysteine metabolism in women treated with a GnRH agonist with or without raloxifene. *Hum Reprod.* 2004;19(2):415-421.
 71. De Leo V, la Marca A, Morgante G, Lanzetta D, Setacci C, Petraglia F. Randomized control study of the effects of raloxifene on serum lipids and homocysteine in older women. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184(3):350-353.
 72. Donnez J, Taylor HS, Taylor RN, Akin MD, Tatarchuk TF, Wilk K, et al. Treatment of endometriosis-associated pain with linzagolix, an oral gonadotropin-releasing hormone-antagonist: A randomized clinical trial. *Fertil Steril.* 2020;114(1):44-55.
 73. Gonzalez-Barcena D, Alvarez RB, Ochoa EP, Cornejo IC, Comaru-Schally AM, Schally AV, Engel J, et al. Treatment of uterine leiomyomas with luteinizing hormone-releasing hormone antagonist Cetorelix. *Hum Reprod.* 1997;12(9):2028-2035.
 74. Martínez-Núñez EN, Carvallo-Ruiz DE, Núñez-Troconis JT. Gynecological uses of GnRH antagonists: Review article. *Obstet Gynecol Int J.* 2022;13(4):226-238.
 75. Britten JL, Malik M, Levy G, Mendoza M, Catherino WH. Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist leuprolide acetate and GnRH antagonist cetorelix acetate directly inhibit leiomyoma extracellular matrix production. *Fertil Steril.* 2012;98(5):1299-1307.
 76. Islam MS, Ciavattini A, Petraglia F, Castellucci M, Ciarmela P. Extracellular matrix in uterine leiomyoma pathogenesis: a potential target for future therapeutics. *Hum Reprod Update.* 2018;24(1):59-85.

79. Ferrero S, Barra F, Leone Roberti Maggiore U. Current and Emerging Therapeutics for the Management of Endometriosis. *Drugs*. 2018;78(10):995-1012.
80. Markham A. Relugolix: First Global Approval. *Drugs*. 2019;79(6):675-679.
81. Struthers RS, Nicholls AJ, Grundy J, Chen T, Jimenez R, Yen SS, et al. Suppression of gonadotropins and estradiol in premenopausal women by oral administration of the nonpeptide gonadotropin-releasing hormone antagonist elagolix. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(2):545-551.
82. Archer DF, Stewart EA, Jain RI, Feldman RA, Lukes AS, North JD, et al. Elagolix for the management of heavy menstrual bleeding associated with uterine fibroids: Results from a phase 2a proof-of-concept study. *Fertil Steril*. 2017;108(1):152-160.e4.
83. Taylor HS, Dun EC, Chwalisz K. Clinical evaluation of the oral gonadotropin-releasing hormone-antagonist elagolix for the management of endometriosis-associated pain. *Pain Manag*. 2019;9(5):497-515.
84. Barra F, Grandi G, Tantari M, Scala C, Facchinetti F, Ferrero S. A comprehensive review of hormonal and biological therapies for endometriosis: latest developments. *Expert Opin Biol Ther*. 2019;19(4):343-360.
85. Pohl O, Marchand L, Bell D, Gotteland JP. Effects of combined GnRH receptor antagonist linzagolix and hormonal add-back therapy on vaginal bleeding-delayed add-back onset does not improve bleeding pattern. *Reprod Sci*. 2020;27(4):988-995.
86. Nisolle M, Gillerot S, Casanas-Roux F, Squifflet J, Berliere M, Donnez J. Immunohistochemical study of the proliferation index, oestrogen receptors and progesterone receptors A and B in leiomyomata and normal myometrium during the menstrual cycle and under gonadotrophin-releasing hormone agonist therapy. *Hum Reprod*. 1999;14(11):2844-2850.
87. Fiscella K, Eisinger SH, Meldrum S, Feng C, Fisher SG, Guzick DS. Effect of mifepristone for symptomatic leiomyomata on quality of life and uterine size: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2006;108(6):1381-1387.
88. Eisinger SH, Bonfiglio T, Fiscella K, Meldrum S, Guzick DS. Twelve-month safety and efficacy of low-dose mifepristone for uterine myomas. *J Minim Invasive Gynecol*. 2005;12(3):227-233.
89. Murphy AA, Kettel LM, Morales AJ, Roberts VJ, Yen SS. Regression of uterine leiomyomata in response to the antiprogestone RU 486. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993 Feb;76(2):513-517.
90. Steinauer J, Pritts EA, Jackson R, Jacoby AF. Systematic review of mifepristone for the treatment of uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol*. 2004;103(6):1331-1336.
91. Sitruk-Ware R, Spitz IM. Pharmacological properties of mifepristone: toxicology and safety in animal and human studies. *Contraception*. 2003;68(6):409-420.
92. Tristan M, Orozco LJ, Steed A, Ramírez-Morera A, Stone P. Mifepristone for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2012(8):CD007687.
93. Bagaria M, Suneja A, Vaid NB, Guleria K, Mishra K. Low-dose mifepristone in treatment of uterine leiomyoma: A randomised double-blind placebo-controlled clinical trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2009;49(1):77-83.
94. Engman M, Granberg S, Williams AR, Meng CX, Lalitkumar PG, Gemzell-Danielsson K. Mifepristone for treatment of uterine leiomyoma. A prospective randomized placebo controlled trial. *Hum Reprod*. 2009;24(8):1870-1879.
95. Brahma PK, Martel KM, Christman GM. Future directions in myoma research. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2006;33(1):199-224, xiii.
96. Spitz IM. Clinical utility of progesterone receptor modulators and their effect on the endometrium. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2009;21(4):318-324.
97. Chwalisz K, Garg R, Brenner R, Slayden O, Winkel C, Elger W. Role of nonhuman primate models in the discovery and clinical development of selective progesterone receptor modulators (SPRMs). *Reprod Biol Endocrinol*. 2006;4(Suppl 1):S8.
98. Chwalisz K, Larsen L, Mattia-Goldberg C, Edmonds A, Elger W, Winkel CA. A randomized, controlled trial of asoprisnil, a novel selective progesterone receptor modulator, in women with uterine leiomyomata. *Fertil Steril*. 2007;87(6):1399-1412.
99. Chwalisz K, Elger W, Stickler T, Mattia-Goldberg C, Larsen L. The effects of 1-month administration of asoprisnil (J867), a selective progesterone receptor modulator, in healthy premenopausal women. *Hum Reprod*. 2005;20(4):1090-1099.
100. Horne FM, Blithe DL. Progesterone receptor modulators and the endometrium: Changes and consequences. *Hum Reprod Update*. 2007;13(6):567-580.
101. Attardi BJ, Burgenson J, Hild SA, Reel JR. In vitro antiprogesterone/antiglucocorticoid activity and progestin and glucocorticoid receptor binding of the putative metabolites and synthetic derivatives of CDB-2914, CDB-4124, and mifepristone. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2004;88(3):277-288.
102. Determination of the lowest, safe and effective dose of the AntiProgestin, Proellex, in healthy women. *Clinical Trials*. 2010. Disponible en: https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT01187043?V_4=View.
103. Nieman LK, Blocker W, Nansel T, Mahoney S, Reynolds J, Blithe D, et al. Efficacy and tolerability of

- CDB-2914 treatment for symptomatic uterine fibroids: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IIb study. *Fertil Steril*. 2011;95(2):767-72.e1-2.
104. Fiscella K, Eisinger S. CDB-2914 for uterine leiomyomata treatment: A randomized controlled trial. *Obstetrics & Gynecology*. 2008;112(3):707.
 105. Levens ED, Potlog-Nahari C, Armstrong AY, Wesley R, Premkumar A, Blithe DL, et al. CDB-2914 for uterine leiomyomata treatment: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2008;111(5):1129-1136.
 106. Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P, Puscasiu L, Zakharenko NF, Ivanova T, et al.; PEARL I Study Group. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N Engl J Med*. 2012;366(5):409-420.
 107. Donnez J, Tomaszewski J, Vázquez F, Bouchard P, Lemieszczuk B, Baró F, et al; PEARL II Study Group. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *N Engl J Med*. 2012;366(5):421-432.
 108. Ishikawa H, Reierstad S, Demura M, Rademaker AW, Kasai T, Inoue M, et al. High aromatase expression in uterine leiomyoma tissues of African-American women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(5):1752-1756.
 109. Varelas FK, Papanicolaou AN, Vavatsi-Christaki N, Makedos GA, Vlassis GD. The effect of anastrozole on symptomatic uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol*. 2007;110(3):643-649.
 110. Parsanezhad ME, Azmoon M, Alborzi S, Rajaeefard A, Zarei A, Kazerooni T, et al. A randomized, controlled clinical trial comparing the effects of aromatase inhibitor (letrozole) and gonadotropin-releasing hormone agonist (triptorelin) on uterine leiomyoma volume and hormonal status. *Fertil Steril*. 2010;93(1):192-198.
 111. Norstedt G, Levinovitz A, Eriksson H. Regulation of uterine insulin-like growth factor I mRNA and insulin-like growth factor II mRNA by estrogen in the rat. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1989;120(4):466-472.
 112. Rein MS, Friedman AJ, Pandian MR, Heffner LJ. The secretion of insulin-like growth factors I and II by explant cultures of fibroids and myometrium from women treated with a gonadotropin-releasing hormone agonist. *Obstet Gynecol*. 1990;76(3 Pt 1):388-394.
 113. Boehm KD, Daimon M, Gorodeski IG, Sheean LA, Utian WH, Ilan J. Expression of the insulin-like and platelet-derived growth factor genes in human uterine tissues. *Mol Reprod Dev*. 1990;27(2):93-101.
 114. De Leo V, la Marca A, Morgante G, Severi FM, Petraglia F. Administration of somatostatin analogue reduces uterine and myoma volume in women with uterine leiomyomata. *Fertil Steril*. 2001;75(3):632-633.
 115. Sayyah-Melli M, Tehrani-Gadim S, Dastranj-Tabrizi A, Gatrehsamani F, Morteza G, Ouladesahebmadarek E, et al. Comparison of the effect of gonadotropin-releasing hormone agonist and dopamine receptor agonist on uterine myoma growth. Histologic, sonographic, and intra-operative changes. *Saudi Med J*. 2009;30(8):1024-1033.
 116. Melli MS, Farzadi L, Madarek EO. Comparison of the effect of gonadotropin-releasing hormone analog (Diphereline) and Cabergoline (Dostinex) treatment on uterine myoma regression. *Saudi Med J*. 2007;28(3):445-450.
 117. Sharan C, Halder SK, Thota C, Jaleel T, Nair S, Al-Hendy A. Vitamin D inhibits proliferation of human uterine leiomyoma cells via catechol-O-methyltransferase. *Fertil Steril*. 2011;95(1):247-253.
 118. Halder SK, Goodwin S, Al-Hendy A. Vitamin D8 exhibits antiestrogenic effects in human uterine leiomyoma cells. *Fertil Steril*. 2010;94(4):S219-S220.
 119. Lin JK, Liang YC, Lin-Shiau SY. Cancer chemoprevention by tea polyphenols through mitotic signal transduction blockade. *Biochem Pharmacol*. 1999;58(6):911-915.
 120. Chung JE, Kurisawa M, Kim YJ, Uyama H, Kobayashi S. Amplification of antioxidant activity of catechin by polycondensation with acetaldehyde. *Biomacromolecules*. 2004;5(1):113-118.
 121. Mukhtar H, Ahmad N. Green tea in chemoprevention of cancer. *Toxicol Sci*. 1999;52(2 Suppl):111-117.
 122. Zhang D, Al-Hendy M, Richard-Davis G, Montgomery-Rice V, Rajaratnam V, Al-Hendy A. Antiproliferative and proapoptotic effects of epigallocatechin gallate on human leiomyoma cells. *Fertil Steril*. 2010;94(5):1887-1893.
 123. Islam MS, Parish M, Brennan JT, Winer BL, Segars JH. Targeting fibrotic signaling pathways by EGCG as a therapeutic strategy for uterine fibroids. *Sci Rep*. 2023;13(1):8492.
 124. Roshdy E, Rajaratnam V, Maitra S, Sabry M, Allah AS, Al-Hendy A. Treatment of symptomatic uterine fibroids with green tea extract: A pilot randomized controlled clinical study. *Int J Womens Health*. 2013;5:477-486.
 125. Gupta JK, Sinha A, Lumsden MA, Hickey M. Uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 May 16;(5):CD005073. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(12):CD005073.
 126. Kroencke TJ, Scheurig C, Kluner C, Taupitz M, Schnorr J, Hamm B. Uterine fibroids: contrast-enhanced MR angiography to predict ovarian artery supply-initial experience. *Radiology*. 2006;241(1):181-189.

LEIOMIOMAS UTERINOS

127. Levy BS. Modern management of uterine fibroids. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008;87(8):812-823.
128. Tse G, Spies JB. Radiation exposure and uterine artery embolization: Current risks and risk reduction. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2010;13(3):148-153.
129. Berkane N, Moutafoff-Borie C. Impact of previous uterine artery embolization on fertility. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2010;22(3):242-247.
130. Jolesz FA. MRI-guided focused ultrasound surgery. *Annu Rev Med.* 2009;60:417-430.
131. Sharp HT. Assessment of new technology in the treatment of idiopathic menorrhagia and uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol.* 2006;108(4):990-1003.
132. Stewart EA, Rabinovici J, Tempany CM, Inbar Y, Regan L, Gostout B, et al. Clinical outcomes of focused ultrasound surgery for the treatment of uterine fibroids. *Fertil Steril.* 2006 Jan;85(1):22-29. Erratum in: *Fertil Steril.* 2006;85(4):1072. Gostout, Bobbie [corrected to Gostout, Bobbie]; Gedroye, Wladyslaw M [corrected to Gedroye, Wladyslaw M].
133. Derman SG, Rehnstrom J, Neuwirth RS. The long-term effectiveness of hysteroscopic treatment of menorrhagia and leiomyomas. *Obstet Gynecol.* 1991;77(4):591-594.
134. Arena S, Zupi E. Heavy menstrual bleeding: considering the most effective treatment option. *Womens Health (Lond).* 2011;7(2):143-146.
135. Martyn P. Endometrial ablation: Long-term outcome. *Soc Obstet Gynaecol Can.* 2000;22(6):423-427.
136. Vilos GA 2. Global endometrial ablation. *J SOGC.* 2000;22(9):668-675.
137. Holub Z, Jabor A, Lukac J, Kliment L, Urbanek S. Midterm follow-up study of laparoscopic dissection of uterine vessels for surgical treatment of symptomatic fibroids. *Surg Endosc.* 2004;18(9):1349-1353.
138. Frishman GN, Jurema MW. Myomas and myomectomy. *J Minim Invasive Gynecol.* 2005;12(5):443-56; quiz 457-458.
139. Myers ER, Barber MW, Couchman GM, Datta S, Gray RN, Tara Gustilo-Ashby D, et al. Management of uterine fibroids (Evidence Report/Technology Assessment No. 34, contract 290-97-0014 to the Duke Evidence-based Practice Center). In: Matchar DB, editor. *AHRQ Evidence Reports.* Rockville, MD 20852: Agency for Health care research and Quality; 2001.
140. Seracchioli R, Rossi S, Govoni F, Rossi E, Venturoli S, Bulletti C, 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.
141. Wallach EE, Vlahos NF. Uterine myomas: An overview of development, clinical features, and management. *Obstet Gynecol.* 2004;104(2):393-406.
142. Fedele L, Parazzini F, Luchini L, Mezzopane R, Tozzi L, Villa L. Recurrence of fibroids after myomectomy: A transvaginal ultrasonographic study. *Hum Reprod.* 1995;10(7):1795-1796.
143. Hanafi M. Predictors of leiomyoma recurrence after myomectomy. *Obstet Gynecol.* 2005;105(4):877-881.
144. Stewart EA, Faur AV, Wise LA, Reilly RJ, Harlow BL. Predictors of subsequent surgery for uterine leiomyomata after abdominal myomectomy. *Obstet Gynecol.* 2002;99(3):426-432.