

FIBROMAS UTERINOS: CONCEPTOS ACTUALES

UTERINE FIBROIDS: ACTUAL CONCEPTS

Dr. Konstantinos Tserotas

Servicio de Ginecología, Departamento de Ginecología y Obstetricia, Complejo Hospitalario Metropolitano
Dr. Arnulfo Arias Madrid, Caja del Seguro Social de Panamá

RESUMEN

Los fibromas uterinos son tumores benignos que aparecen con frecuencia en mujeres de edad fértil. Muchas veces son asintomáticos pero pueden producir sangrados irregulares, dolor pélvico e infertilidad. Si bien su fisiopatología no es conocida tenemos varios tratamientos tanto quirúrgicos como médicos para su manejo. Todavía la investigación no nos brinda la respuesta final para su prevención y tratamiento, mientras tanto le ofrecemos a nuestras pacientes medidas paliativas.

Palabras clave: útero, fibromas, miomas, a-GnRH, mifepristona, embolización.

ABSTRACT

Uterine fibroids are benign tumors that frequently appear in women in reproductive age. Sometimes they are asymptomatic but may produce irregular bleeding, pelvic pain and infertility. Even if their physiopathology is not known but still we have a variety of surgical and medical treatments. Still today's investigations have not delivered a final answer for prevention and treatment, meanwhile we offer our patients palliative measures.

Key words: uterus, fibroids, myomas, GnRH-a, mifepristone, embolization.

Fibromas Uterinos: conceptos actuales

Los fibromas uterinos (miomas o leiomiomas) son tumores benignos clonales que surgen de las células de músculo liso del útero. Son clínicamente aparentes en el 25% de las mujeres y con las técnicas de imagenología modernas esta incidencia puede ser mayor.¹

La mayoría de los fibromas no causan síntomas, pero aquellas mujeres que los presentan ameritan tratamiento. Los síntomas se clasifican en tres categorías: sangrado uterino anormal, dolor y presión pélvica y disfunción reproductiva.

El patrón de sangrado más característico de los fibromas es la menorragia o hipermenorrea (menstruaciones prolongadas o excesivas). Sangrados en otros momentos del ciclo no son característicos de ellos.

El diagnóstico se sospecha en base a la palpación de un contorno aumentado e irregular del útero en la evaluación pélvica. La ultrasonografía se utiliza, comúnmente, para confirmar el diagnóstico y descartar neoplasia ovárica. La resonancia magnética nuclear da una mejor visualización pero su costo excesivo no lo justifica.²

Epidemiología

Los fibromas responden a los esteroides gonadales (estrógeno y progesterona) y su epidemiología es paralela al desarrollo y evolución hormonal de la paciente. No se han reportado en niñas prepúberes y, muy ocasionalmente, en las adolescentes. En la mayoría de los casos se tornan sintomáticos a edades entre las décadas de los 30's y 40's. En muchas mujeres estas molestias mejoran con la menopausia al disiparse la ciclicidad menstrual y las concentraciones hormonales. En algunos casos, los síntomas persisten o retornan en aquellas pacientes con terapia de reemplazo hormonal.²

En cuanto a la raza, la negra tiene mayor incidencia de miomatosis uterina y la edad es más temprana al momento del diagnóstico al igual que la realización de la histerectomía.³ Aquellas mujeres con paridad (uno o más embarazos mayores de 20 semanas) tienen menor incidencia en la aparición de miomas.⁴

El embarazo y el uso de contraceptivos orales disminuyen el riesgo de aparición de los fibromas, a pesar de que los niveles de estrógeno y progesterona son altos.⁵

Fisiopatología

Realmente, no es bien conocida. Lo que sí es cierto es que es una combinación de predisposición genética, niveles de hormonas esteroideas, así como factores de crecimiento que son importantes en el proceso fibrótico y de angiogénesis.

Tenemos dos procesos: el primero, la transformación de miocitos normales a anormales y el segundo, su crecimiento hasta tumores de aparición clínica. Esto último sucede por clonación de las células a través de una actividad mitótica aumentada asociado a una disminución en la apoptosis celular.²

En los fibromas hay un aumento de la concentración de receptores estrogénicos y progestacionales al compararse con el miometrio sano.⁶ Además, hay una actividad aumentada de la enzima aromatasa P450 (producción celular de estradiol) que hace el entorno celular más estrogénico.⁷

Hay tres grupos de factores que están alterados:⁸

- 1- Los relacionados al crecimiento de la matriz extracelular que produce la fibrosis (¿factor de crecimiento transformante beta -TGF?)
- 2- Factores angiogénicos (factores de crecimiento ligadores de heparina): factor de crecimiento endotelial vascular, factor de crecimiento derivado de las plaquetas, factor básico de crecimiento fibroblástico (bFGF), factor de crecimiento epidermal ligador de heparina
- 3- Los factores de crecimiento similares a la insulina (IGF-I e IGF-II) que alteran la expresión de tumores mesenquimatosos

El control en estos tres niveles está en investigación y podría ser importante en el control y/o prevención de los fibromas.

A nivel de los estudios genéticos se ha identificado el gen HMGIC que no tiene una regulación adecuada en el subgrupo de pacientes con traslocación 12:14 y aparecen fibromas.⁹ Además, hay síndromes asociados a los fibromas: el Síndrome de Reed (fibromas submucosos) y el de Bannayan-Zonana (que incluye lipomas y hemangiomas).⁹

Tratamiento

Tenemos dos modalidades, la quirúrgica y la médica.

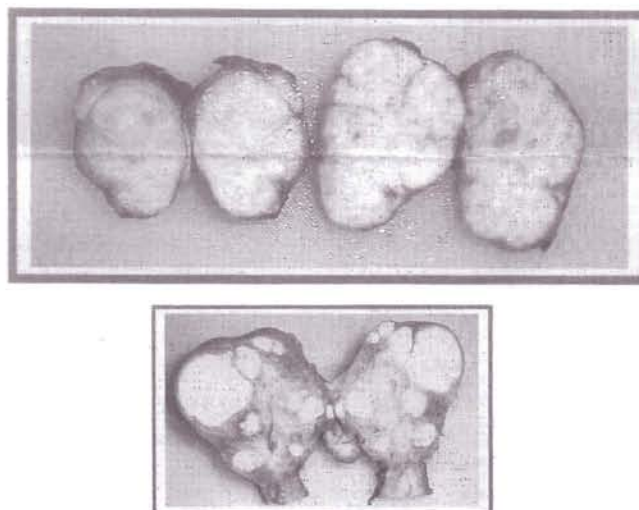
Quirúrgica

Histerectomía: La cirugía ha sido el pilar en el tratamiento de los fibromas. La histerectomía (extracción total del útero) elimina los síntomas y las probabilidades de recurrencia.

Miomectomía: Si la paciente todavía tiene deseos de fertilidad o desea mantener el útero por otras razones, la miomectomía es una opción con buenos resultados. Su desventaja es que nuevos fibromas pueden aparecer, ya que hemos retirado los tumores pero no hemos intervenido en el proceso fisiopatológico. Estos pueden aparecer hasta en el 50% de los casos en 5 años.¹⁰ El riesgo de una segunda operación oscila entre 11-26%. La miomectomía se puede realizar por **vía abdominal** (cirugía abierta) o **laparoscópica** (en casos de pocos fibromas y subserosos). La primera, ampliamente conocida, con muy buenos resultados e incluso pocos casos de ruptura uterina en el embarazo (0.002%).¹¹ Con la vía laparoscópica, casos de ruptura uterina hasta las 33-34 semanas se han reportado, entonces se debe modificar el cierre uterino para soportar mejor las tensiones del embarazo.

Histeroscopia: Cuando el fibroma es intracavitario, o por lo menos más del 50% del mismo se encuentra en la cavidad endometrial total, se puede hacer el procedimiento por vía histeroscópica con abordaje transvaginal y transcervical con excelentes resultados. Este procedimiento puede ser ambulatorio y hasta lograr partos espontáneos sin mayores consecuencias.¹²

Miolisis: En la miolisis el fibroma se coagula por vía laparoscópica o se le introducen agujas a profundidad para coagularlo internamente. Se consiguen reducciones de tamaño, pero las probabilidades de ruptura uterina (en embarazos) y de formación de adherencias son altas.¹³



Ablación endometrial: En los casos de pacientes con sangrados y miomatosis uterina, la ablación endometrial por histeroscopia es una opción. En este procedimiento se coagula el endometrio (se puede asociar a resección y coagulación) y la paciente no presenta más sangrados con buenos resultados; 8% de reintervención en seguimiento a 6 años.¹⁴

Embolización de las arterias uterinas: Es una alternativa a la histerectomía y miomectomía. Los síntomas deben estar directamente relacionados a la presencia de los fibromas. El principio es disminuir el flujo sanguíneo para causar atrofia del mioma. La embolización de ambas arterias tiene un efecto diferente en los fibromas y en el miometrio, en los primeros, rápida reducción de tamaño y en el segundo, casi no lo afecta.¹⁵ Se produce un dolor post procedimiento asociado a la isquemia pero su intensidad no está asociada al tamaño del fibroma y se recomienda mantener hospitalizada a la paciente por 24 horas aunque en algunos centros lo manejan ambulatoriamente. Se logra una reducción de tamaño entre 40-61%.¹⁵ La fertilidad es una consideración a realizar en estas pacientes ya que no se ha demostrado la inocuidad del procedimiento sobre el útero.

Manejo médico: El manejo médico busca lograr una respuesta no quirúrgica al problema. La paciente puede tener fibromatosis pero su sangrado irregular puede deberse a oligoovulación o anovulación perimenopáusica y el uso de **contraceptivos orales** o la terapia con **progestágenos** puede ser útil. Los **antiinflamatorios no esteroideos**, con un efecto local de disminución de sangrado, se usan en casos de menorragias (sangrados regulares pero abundantes). Es una forma de realizar una terapéutica que pueda ser diagnóstica y de bajo costo.

Para el manejo específico de los fibromas tenemos:

Agonistas Hormona Liberadora de Gonadotropinas (a-GnRH): son los mayormente utilizados y a los cuales se le realizan todos los estudios comparativos. Inicialmente, aumentan la liberación de gonadotropinas (hormonas folículoestimulante – FSH y luteinizante – LH) conocido como flare-up y luego, en pocos días, produce una disminución de la sensibilidad y regulación a la baja de la hipófisis llevando a la paciente a un estado de hipogonadismo hipogonadotrópico (hipoestrogenismo) similar a la menopausia. Se logra una disminución del tamaño de los fibromas en 35-65% siendo el mayor cambio en el primer mes (-25%) y máximo efecto a los 3 meses llevando a amenorrea a la mayoría de las pacientes.¹⁶ Al suspender el tratamiento las menstruaciones reaparecen y los miomas crecen a su tamaño original al año como promedio.¹⁶ No se recomienda su uso más allá de los 6 meses por el riesgo de osteoporosis (hipoestrogenismo) y en los casos en que hay síntomas menopáusicos (bochornos) no tolerables se puede adicionar terapia de reemplazo hormonal a baja dosis¹⁷ o tibolona¹⁸ y que a su vez protegen la masa ósea.

La indicación básica es preparar a la paciente para cirugía mejorando la anemia y aliviando los síntomas, dolor y presión.

Danazol: es un esteroide androgénico derivado sintético de la etisterona (17 alfa etinil testosterona) que, a dosis de 400 mg/día por vía oral durante 4 meses, puede inducir amenorrea con control de la anemia en los casos de menorragias asociadas a fibromas. Se logra una reducción promedio del tamaño de los fibromas en un 30%.¹⁶ Sus efectos secundarios son androgénicos (aumento del peso, acné leve, calambres en las piernas, leve retención de líquido y profundización de la voz).

Gestrinona: es un esteroide androgénico que, a dosis de 2.5 mg 2 veces por semana por vía oral, puede llevar a una disminución del tamaño uterino y amenorrea en pacientes con miomatosis uterina. Su máximo efecto es de una reducción del tamaño del 40% y este efecto puede durar hasta 18 meses¹⁹ con efectos androgénicos similares al danazol pero un poco más leves.

Antagonistas de GnRH: Con resultados similares a los agonistas pero con inicio más rápido al no presentar flare-up.²⁰

Mifepristona: La Mifepristona (RU486) es un antagonista progestacional pero puede actuar como un agonista progestacional en la ausencia de progesterona (antagonista glucocorticoide) y ejercer un efecto antiestrogénico. En los miomas, su acción principal es antiprogestacional. A dosis de 25 mg/día lleva a una reducción máxima de 49% a las 12 semanas y se mantienen los niveles de estradiol. Entre sus efectos secundarios tenemos bochornos leves (< 20%) y elevación transitoria de las transaminasas.²¹ No hay estudios sobre sus efectos a largo plazo.

Moduladores selectivos de receptores estrogénicos: se ha demostrado que inhiben la formación de miomas en estudios en animales. Al modular su estructura y definir las características de los receptores estrogénicos en los miomas se pueden diseñar las moléculas específicas.²²

Interferones: con ellos se pueden revertir los efectos de la bFGF en las células miometriales in vitro y la intervención en otros factores de crecimiento es factible y está en investigación.²³

Terapia génica: Hay varios niveles de intervención en investigación y nos vamos a referir a dos de ellos. El primero es el desarrollo del campo de la **proteómica** que trata de formar un puente entre la expresión génica y la función proteica, y al identificar estas proteínas podremos intervenir directamente en estas señales.²⁴ La segunda es la **terapia génica citotóxica**, también conocida como "terapia génica suicida", en donde aquellas células que presentan un gen específico

metabolizan la prodroga y esta se convierte en una droga tóxica sólo para la célula que tiene el gen.²⁴

La fibromatosis uterina es una patología que aqueja a un gran número de pacientes. Al no conocer su fisiopatología, un gran número de terapéuticas (médicas y quirúrgicas) se han implementado. Los deseos de la paciente ante la evidencia científica nos dará la posibilidad de un consentimiento informado sobre el manejo más apropiado para cada caso.

REFERENCIAS:

- Buttram VC, Reiter RC. Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology, and management. *Fertil Steril* 1981; 36: 433-45.
- Stewart EA. Uterine Fibroids. *Lancet* 2001; 357: 293-8.
- Kjerulff KH, Langenberg P, Seidman JD, Stolley PD, Guzinski GM. Uterine leiomyomas: racial differences in severity, symptoms and age at diagnosis. *J Reprod Med* 1996; 41: 483-90.
- Parazzi F, La Vecchia C, Negri E, Cecchetti G, Fedele L. Epidemiologic characteristics of women with uterine fibroids: a case-control study. *Obstet Gynecol* 1988; 72: 853-7.
- Schwartz SM. Epidemiology of uterine leiomyomata. *Clin Obstet Gynecol* 2001; 44: 316-26.
- Brandon DD, Erickson TE, Keenan EJ. Estrogen receptor gene expression in human uterine leiomyomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1876-81.
- Sumitani H, Shozu M, Segawa T. In situ estrogen synthesized by aromatase P450 in uterine leiomyomata cells promotes cell growth probably via an autocrine/paracrine mechanism. *Endocrinology* 2000; 141: 3852-61.
- Nowak RA. Identification of new therapies for leiomyomas: What in vitro studies can tell us. *Clin Obstet Gynecol* 2001; 44: 327-34.
- Gross KL, Morton CC. Genetics and the development of fibroids. *Clin Obstet Gynecol* 2001; 44: 335-49.
- 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: 1795-96.
- Garnet JD. Uterine rupture during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1964; 23: 898-905.
- Ubaldi F, Tourmaye H, Camus M, Van der Pas H, Gepts E, Devroey P. Fertility after hysteroscopic myomectomy. *Hum Reprod Update* 1995; 1: 81-90.
- Arcangeli S, Pasquarrette MM. Gravid uterine rupture after myolysis. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 857.
- Derman SG, Rehnstrom J, Neuwirth RS. The long-term effectiveness of hysteroscopic treatment of menorrhagia and leiomyomas. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 591-4.
- Goodwin SS, Wong GCH. Uterine artery embolization for uterine fibroids: a radiologist's perspective. *Clin Obstet Gynecol* 2001; 44(6): 412-424.
- Chavez NF, Stewart EA. Medical treatment of uterine fibroids. *Clin Obstet Gynecol* 2001; 44: 372-84.
- Friedman AJ, Daly M, Juneau-Norcross M, Gleason R, Rein MS, LeBoff M. Long-term medical therapy for leiomyomata uteri: a prospective, randomized study of leuprolide acetate depot plus either oestrogen-progestin or progestin "add-back" for 2 years. *Hum Reprod* 1994; 9: 1618-25.
- Palomba S, Affinito P, Tommaselli GA. A clinical trial of the effects of tibolone administered with gonadotropin-releasing hormone analogues for the treatment of uterine leiomyomata. *Fertil Steril* 1998; 70: 111-8.
- Coutinho EM. Treatment of large fibroids with high doses of gestrinone. *Gynecol Obstet Invest* 1990; 30: 44-7.
- Reissmann T, Felderbaum R, Diedrich K. Development and applications of luteinizing hormone-releasing hormone antagonists in the treatment of infertility: an overview. *Hum Reprod* 1995; 10: 1974-81.
- Murphy AA, Kettel LM, Morales AJ. Regression of uterine leiomyomata in response to the antiprogesterone RU 486. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 513-7.
- Walker CL, Burroughs KD, Davis B. Preclinical evidence for therapeutic efficacy of selective estrogen receptor modulators for uterine leiomyomas. *J Soc Gynecol Invest* 2000; 7: 249-56.
- Stewart EA, Nowak RA. Leiomyomata-related bleeding: a classic hypothesis updated for the molecular era. *Hum Reprod Update* 1996; 2: 295-306.
- Christman GM, McCarthy JD. Gene therapy and uterine leiomyomas. *Clin Obstet Gynecol* 2001; 44: 425-35.