

Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado
Medikuntza Gradua / Grado en Medicina

EFECTO DE LOS MIOMAS EN LA REPRODUCCIÓN ASISTIDA

ESTUDIO CASOS-CONTROL

Egilea /Autor:

VIRGINIA FERNÁNDEZ VALBUENA

Zuzendaria / Director/a:

JOSE ROBERTO MATORRAS WEINIG

© 2018, Virginia Fernández Valbuena

ÍNDICE

1. INTRODUCCION	1
1.1. MIOMAS	1
1.1.1. Concepto y Etiopatogenia	1
1.1.2. Clasificación	1
1.1.3. Clínica	3
1.1.4. Diagnóstico	3
1.1.5. Tratamiento	3
1.2. ESTERILIDAD.....	5
1.2.1. Definición	5
1.2.2. Fecundación in-vitro (FIV) e inyección intracitoplasmática (ICSI)	5
1.3. INFLUENCIA DE LOS MIOMAS EN LA FERTILIDAD	7
1.3.1. Mecanismos implicados en la alteración de la reproducción.....	8
1.3.2. Efecto de la localización y el tamaño de los miomas en los ciclos FIV/ICSI.....	9
1.4. COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS DE LOS MIOMAS	12
2. HIPÓTESIS.....	13
3. OBJETIVOS	13
4. MATERIALES Y METODOS	14
4.1. OBTENCIÓN DE LA BASE DE DATOS	14
4.2. ESTUDIOS ESTADÍSTICO.....	15
4.2.1. Variable del estudio	15
4.2.2. Análisis estadístico.....	16
5. RESULTADOS.....	16
5.1. VARIABLES DEMOGRÁFICAS.....	16
5.2. MIOMAS FRENTE A NO MIOMAS	18
5.3. MIOMAS SUBSEROSOS FRENTE A NO MIOMAS (Tabla 4).	20
5.4. MIOMAS INTRAMURALES FRENTE A NO MIOMAS (Tabla 5).	21
5.5. MIOMAS SUBSEROSOS-INTRAMURALES FRENTE A NO MIOMAS (Tabla 6).	22
5.6. MIOMAS CON COMPONENTE SUBSEROSO FRENTE A NO MIOMAS (Tabla 7)	23
5.7. MIOMAS CON COMPONENTE INTRAMURAL FRENTE A NO MIOMAS (Tabla 8).....	24

5.8. MIOMAS < 3 CM FRENTE A NO MIOMAS (Tabla 9).....	25
5.9. MIOMAS 3-5 CM FRENTE A NO MIOMAS (Tabla 10).....	26
5.10. MIOMAS > 5 CM FRENTE A NO MIOMAS (Tabla 11).....	27
5.11. MIOMAS VOLUMEN <30 CM ³ FRENTE A NO MIOMAS (Tabla 12).....	28
5.12. MIOMAS VOLUMEN >30 CM ³ FRENTE A NO MIOMAS (Tabla 13).....	29
6. DISCUSIÓN	30
7. CONCLUSIONES	37
8. BIBLIOGRAFIA.....	38

1. INTRODUCCIÓN

1.1. MIOMAS

1.1.1. Concepto y Etiopatogenia

Los miomas, también conocidos como leiomiomas o fibromas uterinos, son tumores benignos que derivan del crecimiento de las células de músculo liso del útero. Son los tumores pélvicos más frecuentes en mujeres en edad fértil, estando presentes en el 20-50% (Goodman et al, 2015). Su prevalencia varía según la edad, ya que aumenta en los últimos años de la edad fértil, incrementando su incidencia hasta un 70% en mujeres postmenopausicas. La raza también tiene influencia en la prevalencia. En un estudio estadounidense realizado con mujeres de edades entre los 35 y 49 años se vio como las mujeres de raza negra tenían una incidencia acumulada del 80% comparada con el 70% de las mujeres de raza blanca. Sin embargo, se desconocen las causas que influyen en esta diferencia entre razas (Goetsch et al, 2017).

Entre los factores de riesgo que influyen en la aparición de los fibromas uterinos son conocidos también la menarquia precoz, la nuliparidad, el uso temprano de anticonceptivos orales, dietas ricas en carne roja, alto consumo de alcohol, déficit de vitamina D, hipertensión, obesidad... Por otro lado, a pesar de que se desconocen los mecanismos mediante los que hacen su efecto, la cafeína y el consumo de tabaco están asociados a una reducción del riesgo de padecer este tipo de tumores (Goetsch et al, 2017).

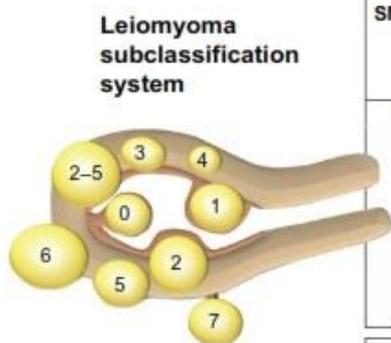
1.1.2. Clasificación

Los leiomiomas son tumores únicos o múltiples que, según su localización, pueden afectar a las diferentes capas del útero siendo submucosos, intramurales o subserosos. Un mismo mioma puede afectar a varias capas en diferente medida, por lo que para su clasificación se propuesto recientemente la clasificación de la FIGO (Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia), que diferencia 7 tipos de miomas (Thompson y Carr, 2016). **(Figura 1)**

- **Submucosos (SM):** Son aquellos miomas que con su crecimiento afectan a la capa más profunda del útero, el endometrio, alterando su conformación y a su vez implican una distorsión de la cavidad uterina. En la clasificación de la FIGO corresponderían a:
 - Tipo 0: Pólipo intracavitario
 - Tipo 1: <50% intramural
 - Tipo 2: >50% intramural
- **Intramurales (IM):** Son aquellos miomas que afectan a la capa muscular del útero sin llegar a afectar a la cavidad uterina.
 - Tipo 3: Contacta con endometrio, pero son 100% intramurales.
 - Tipo 4: 100% intramural, sin contacto con el endometrio ni la serosa.
- **Subserosos (SS):** Son aquellos miomas que llegan a distorsionar la capa más externa del útero, la serosa.
 - Tipo 5: Subseroso con >50% intramural
 - Tipo 6: Subseroso con <50% intramural
 - Tipo 7: Subseroso pediculado.

Figura 1. Clasificación de los miomas de la FIGO

SM – Submucosal		0	Pedunculated intracavitary		
		1	<50% intramural		
		2	≥50% intramural		
O – Other		3	Contacts endometrium; 100% intramural		
		4	Intramural		
		5	Subserosal ≥50% intramural		
		6	Subserosal <50% intramural		
		7	Subserosal pedunculated		
		8	Other (specify eg, cervical, parasitic)		
		Hybrid leiomyomas (impact both endometrium and serosa)		Two numbers are listed separated by a hyphen. By convention, the first refers to the relationship with the endometrium, while the second refers to the relationship to the serosa. One example is given below	
				2-5	Submucosal and subserosal, each with less than half the diameter in the endometrial and peritoneal cavities, respectively



1.1.3. Clínica

Buena parte de los miomas son asintomáticos, entre el 20-50%. Sin embargo, los fibromas uterinos sintomáticos tienen diversas formas de presentación, pudiendo ser clasificadas en tres grandes grupos de formas clínicas (Goetsch et al, 2017):

- **Metrorragia y menorragia:** La metrorragia, que se define como sangrado menstrual irregular, se asocia más a miomas submucosos y la menorragia, que corresponde al sangrado menstrual abundante, se asocia a miomas intramurales. La etiología de esta clínica no es del todo clara, pero se cree que deriva de las alteraciones en la vascularización uterina, de la hemostasia o de la angiogénesis.
- **Presión y dolor pélvico:** Estos síntomas vienen derivados del efecto masa del tumor que produce compresión de órganos vecinos como son el tracto urinario y gastrointestinal y la vena cava inferior.
- **Disfunción reproductiva:** Es en esta sintomatología sobre la que nos vamos a centrar para realizar nuestro estudio. Dentro de la afectación reproductiva no solo causa dificultad para concebir, sino también aumenta el riesgo de aborto, complicaciones del embarazo y alteración en el crecimiento fetal.

1.1.4. Diagnóstico

En la mayoría de los casos el diagnóstico de los miomas es realizado de forma incidental mediante ecografías de control. En los exámenes clínicos rutinarios, solo se llega a detectar el 42% de los miomas de > 5 cm, y el 12,5% de los miomas de < 5 cm. Con la ecografía transvaginal se puede objetivar información importante, así como el tamaño, la consistencia y la ubicación de la masa (Goodman et al, 2015).

Otro método de diagnóstico empleado es la resonancia magnética, que aporta mayor precisión y mapeo en la ubicación y tamaño del mioma. Esta técnica se emplea sobre todo orientada a planear una cirugía de resección (Goodman et al, 2015).

1.1.5. Tratamiento

El tratamiento de los miomas puede ser abordado con diferentes técnicas, dependiendo de la finalidad del tratamiento y de las condiciones de la paciente.

- Por un lado existe la posibilidad del abordaje médico con tratamiento hormonal, ya que al ser tumores estrógeno dependientes tienen buena respuesta a los tratamientos antiestrogénicos. En esta vía de tratamiento tenemos dos opciones:

Los análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRHa) suprimen la actividad estrogénica. Estos se administran en las pacientes a las que no se les puede realizar cirugía o rechazan la cirugía. Se utilizan también previos a miomectomía para reducir el tamaño del fibroma y reducir el sangrado, logrando una cirugía más segura y sencilla (Martínez-Salazar y Remohí, 2012).

Como alternativa tendríamos los moduladores selectivos de receptores de progesterona (SPRM) con actividad mixta agonista/antagonista, de los cuales se ha utilizado profusamente el acetato de ulipristal (Esmya®) (AEMPD, 2018). Sin embargo, cabe destacar que, desde el 9 de Febrero de 2018, la AEMPS ha lanzado un comunicado en el que se recomienda no iniciar nuevos ciclos de tratamiento con Esmya y, en las pacientes que ya se encontrasen en tratamiento, se ha recomendado monitorizar la función hepática o retirar el fármaco en caso de alteración de las transaminasas. Esto es debido a que se han notificado casos graves de daño hepático en mujeres tratadas con Esmya (Karasu y Metwally, 2015).

Ambos tratamientos producen efectos secundarios por el hipoestronismo mantenido, por lo que no se recomiendan tratamientos por encima de los seis meses de duración (Martínez-Salazar y Remohí, 2012).

-Por otro lado, existe la posibilidad de realizar tratamiento quirúrgico. En este caso las alternativas son las terapias conservadoras o la histerectomía. Entre las terapias conservadoras la principal es la miomectomía. El principal objetivo es la resección del tumor en mujeres con deseo genésico, intentando lograr una mejora en los resultados reproductivos. Se realiza por diversas vías, la vía histeroscópica se emplea solo en miomas submucosos de clasificación de la FIGO 0,1 y 2, menores de 4 cm. La vía laparoscópica guiada o no con robot se reserva para miomas intramurales (Thompson y Carr, 2016; Falcone y Parker, 2013), que también pueden ser abordados por vía laparotómica.

Otra opción conservadora es la embolización de la arteria uterina (EAU). Es una técnica intervencionista mínimamente invasiva realizada por vía percutánea guiada

por imagen. Consiste en ocluir una o ambas arterias uterinas, dependiendo de la irrigación sanguínea, restringiendo el flujo sanguíneo hacia los miomas. Se realiza en miomas intramurales, pero no en miomas pediculados (Thompson y Carr, 2016).

Por último, existe la opción menos conservadora que es la histerectomía abdominal, en la que se realiza la resección de todo el útero. Esta cirugía está indicada en mujeres mayores de 40 años con los deseos genésicos cumplidos o en caso de mujeres jóvenes no subsidiarias de intervencionismo conservador, como por ejemplo en una miomatosis múltiple (Martinez-Salazar y Remohí, 2012). Puede realizarse por laparoscopia o laparotomía.

1.2. ESTERILIDAD

1.2.1. Definición

La esterilidad se define como la incapacidad para concebir tras un año de exposición al embarazo con un número adecuado de relaciones sexuales, 2 ó 3 por semana, sin protección anticonceptiva (Correa Rancel, 2017). Se estima que el 15% de las parejas que se encuentran en edad reproductiva solicitarán atención médica por dificultades para la concepción (Nuñez Calonge et al, 2016).

El último Registro Nacional de la Actividad de la Sociedad Española de Fertilidad (SEF) de 2014 sobre las técnicas de reproducción asistida indicó que el 30,3% de los casos registrados se debían al factor femenino (Registro SEF, 2014). Dentro del factor femenino el 20% tiene origen ovárico, el 25% pélvico y el 10% cervical (González y Lucco, 2012). El factor masculino está implicado en el 23,7%, y las causas mixtas son responsables del 25,2% (Registro SEF, 2014). En ocasiones, en torno al 15-30% de los casos, a pesar de los estudios realizados no se define una causa de esterilidad absoluta, si no que se dan distintos grados de subfertilidad (Nuñez Calonge et al, 2016).

1.2.2. Fecundación in-vitro (FIV) e inyección intracitoplasmática (ICSI)

Son dos técnicas de reproducción asistida en las que se realiza una fecundación de los ovocitos de forma extracorpórea en el laboratorio. En la FIV se depositan los ovocitos y los espermatozoides en el mismo medio de cultivo para la fecundación.

En la ICSI, sin embargo, utilizando una microaguja los espermatozoides son inyectados a través de la membrana citoplasmática, un espermatozoide en cada ovocito (Matorras et al, 2012). Se logran embriones que posteriormente serán transferidos a la mujer. Existen múltiples indicaciones para esta técnica entre ellas la lesión severa o ausencia de las trompas de Falopio, afectación severa de la calidad seminal, endometriosis moderada o severa, alteraciones inmunológicas con trascendencia reproductiva, necesidad de diagnóstico genético preimplantacional... (SEF, 2012).

En el proceso del ciclo se diferencian diferentes fases (Matorras et al, 2012; ASRM, 2012; SEF, 2012):

- Estimulación ovárica: Se estimula el desarrollo folicular mediante gonadotropinas. Es importante controlar el bloqueo de LH (Hormona luteinizante), hormona desencadenadora de la ovulación, para evitar la ovulación anticipada. El bloqueo de la LH se puede realizar, utilizando agonistas de la GnRH (Hormona liberadora de gonadotropina) , iniciando el tratamiento en los días 20-22 del ciclo previo o con antagonistas, comenzando el tratamiento en torno al 6º día del ciclo. El control y valoración de respuesta se realizan con controles ecográficos y analíticos, midiendo niveles de estradiol plasmático (Matorras et al, 2012).

-Captación de óvulos: Se realiza por aspiración guiada con ecografía transvaginal (SEF, 2012). Previo a la captación es necesario desencadenar la ovulación administrando HCG, que cumple la función de LH. Esta última no se emplea por su coste. A las 36 horas de la administración se produce la ovulación (Matorras et al, 2012).

-Fecundación y cultivo de embriones: Tras la obtención de los óvulos se lleva a cabo la fecundación de estos, según la técnica FIV o ICSI. Normalmente se logra fertilizar el 65-75% de los óvulos maduros (ASRM, 2012; SEF, 2012).

-Transferencia de embriones: Se realiza entre los días 2º-6º tras la aspiración del óvulo. Se introducen los embriones en la cavidad uterina a través del cuello uterino (Matorras R et al, 2012). El número de embriones a transferir según recoge la ley Española nunca será mayor de tres, dependiendo de las características individuales de la paciente y de la calidad de los embriones

fecundados, esto repercute en la probabilidad de implantación. Se restringe con objetivo de evitar la gestación múltiple (SEF, 2012; BOE, 2006). Los embriones que no se transfieren se criopreservan para su empleo posterior (Matorras R et al, 2012).

Los factores pronósticos para un buen resultado de los ciclos FIV pasan por dos periodos. Por un lado, previo a la aplicación del tratamiento, los factores pronósticos son la edad de la paciente y el origen de la esterilidad, que condicionan el número de ovocitos de calidad disponibles. Por otro lado, tras realizar el tratamiento, los principales factores pronósticos son la edad de la mujer y el número y la calidad de los embriones transferidos. En general la media de embarazo por ciclo es del 29-35% y con los tres primeros ciclos FIV/ICSI la gestación se obtiene en el 80% de las pacientes (SEF, 2012).

1.3. INFLUENCIA DE LOS MIOMAS EN LA FERTILIDAD

La mayoría de mujeres con fibromas son fértiles y asintomáticas, ya que la mera presencia de miomas no implica una reducción en la capacidad reproductiva (Cheung, 2017). Sin embargo, se estima que los miomas están presentes entre el 5-10% de la mujeres infértiles, estando implicados como causa única hasta en el 2-3% de los casos. (Purohit y Vigneswaran, 2016; Yan et al, 2014; Cook et al, 2010).

En la literatura se ha intentado buscar la relación directa de los miomas como única causa de infertilidad. Sin embargo, no se han logrado resultados concluyentes, debido a la falta estudios aleatorizados y controlados que separen a las mujeres con miomas de otras pacientes con otras causas de infertilidad a pesar del mioma. En un estudio aleatorizado y prospectivo se estudió la concepción espontánea de mujeres con alteración de la fertilidad, comparando entre estas las pacientes con y sin miomas. En los resultados se encontró discrepancia significativa en la tasa de embarazo entre ambos grupos. El 11% de las mujeres con miomas llegó a quedarse embarazada frente al 25% de mujeres que no tenían miomas (Cheung, 2017). Estos resultados están respaldados en la literatura por múltiples estudios, como se puede ver en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Resultados seleccionados de estudios de investigación que relacionan la influencia entre los miomas y la paridad. Los datos están registrados en forma de OR o RR (IC del 95%). El estudio de Parazzini et al. (2004) es una extensión de otro publicado en 1996.

Estudios	Diseño del estudio	Número de casos	Paridad	Hªde infertilidad
Ross et al. (1986)	Casos-controles	535	0.5 (0.3–0.8)	
Parazzini et al. (1988)	Casos-controles	275	0.6 (0.4–0.9)	
Lumbiganon et al. (1996)	Casos-controles	910	0.8 (0.7–0.8)	
Parazzini et al. (1996) ^a	Casos-controles	621	0.6 (0.4–0.7)	2.0 (1.1–3.7)
Samadi et al. (1996)	Casos-controles	201	0.8 (0.5–1.4)	
Marshall et al. (1998)	Cohortes	3006	0.7 (0.6–0.7)	1.3 (1.2–1.4)
Luoto et al. (2000)	Casos-controles	100	1.3 (0.6–2.7)	
Chen et al. (2001)	Casos-controles	317	0.3 (0.2–0.5)	
Faerstein et al. (2001)	Casos-controles	318	1.1 (0.7–1.8)	1.2 (0.8–1.8)
Sato et al. (2002)	Casos-controles	144	0.3 (0.2–0.5)	
Van Voorhis et al. (2002)	Casos-controles	169	0.8 (0.6–1.0)	
Marino et al. (2004)	Cohortes	73	1.3 (0.6–2.6)	
Wise et al. (2004)	Cohortes	2279	0.7 (0.6–0.8)	0.9 (0.8–1.1)
Parazzini et al. (2004) ^a	Casos-controles	843	0.7 (0.6–0.9)	

1.3.1. Mecanismos implicados en la alteración de la reproducción.

Se han realizado múltiples estudios valorando los diferentes factores derivados de los miomas que podrían estar implicados en la alteración de la reproducción. Sin embargo, no existe una clara asociación de como los miomas producen estas alteraciones en la reproducción. Se cree que las alteraciones no vienen dadas por un único factor, sino por la implicación de varios de ellos (Cook et al, 2010).

La distorsión anatómica de la cavidad uterina, pudiera alterar la implantación y, dependiendo de la ubicación del mioma, se puede ver afectada la migración de los espermatozoides al verse obstruido su camino desde el cérvix uterino hasta las trompas de Falopio o la entrada de las mismas. Asimismo, se ha estudiado la disfunción en la contractibilidad uterina asociada a una reacción inflamatoria crónica del miometrio, lo cual afectaría tanto a la migración de espermatozoides como a la implantación del embrión (Cheung, 2017; Purohit y Vigneswaran, 2016).

Los leiomiomas producen una alteración en la vascularización del endometrio que podría implicar fallos en la implantación. En un estudio en el que se comparó el flujo

sanguíneo de las arterias subendometriales dependiendo de la afectación del mioma en la cavidad uterina o no, se llegó a la conclusión de que los miomas que distorsionaban la cavidad uterina no solo perjudicaban al flujo sanguíneo de la arteria subendometrial, sino que también afectaban de forma negativa las tasas de implantación y embarazo clínico en pacientes sometidas a FIV. Conclusiones a las que no se llegó con los miomas que no distorsionaban la cavidad uterina (Jei-Won et al, 2015).

Se ha estudiado también la implicación de la genética en este contexto. La expresión de los genes endometriales HOXA10, HOXA11 y BTEB1 modulan la receptividad endometrial, por lo que la reducción o ausencia de HOXA10 en el endometrio uterino conduce a la incapacidad del embrión para implantarse. Se ha demostrado mediante estudios que la concentración de estos genes se reduce de forma significativa en la fase lútea en mujeres infértiles con fibromas submucosos. Estos cambios no se dieron únicamente en la zona del mioma, si no que se vieron en todo el endometrio. Sin embargo, ello no fue significativo en los miomas intramurales, a pesar de darse una tendencia a la baja. La regulación a la baja de la expresión del gen endometrial HOXA 10 se ve reflejada en una decidualización defectuosa que posiblemente sea mediada por la secreción del factor de crecimiento transformante beta3 (TGF- β 3) (Purohit y Vigneswaran, 2016; Rackow y Taylor, 2010).

Por último, también se ha estudiado la implicación de la reducción de concentración de ciertas citoquinas intrauterinas, tales como IL10 y glycodeлин. Estas citoquinas se ven implicadas en la implantación y desarrollo embrionario temprano. La glicodelina es una glicoproteína regulada por la progesterona que promueve la angiogénesis y participa en la supresión de las células NK (Purohit y Vigneswaran, 2016).

1.3.2. Efecto de la localización y el tamaño de los miomas en los ciclos FIV/ICSI

La gran mayoría de estudios que se han realizado hasta el momento valoran la implicación del número, de la localización y del tamaño de los miomas en la fertilidad y la influencia de estos factores sobre los ciclos FIV/ICSI. En la mayoría de ellos las conclusiones se han clasificado en primer lugar según la localización de las fibrosis y en segundo según el tamaño:

Los leiomiomas submucosos están claramente relacionados con tasas más bajas de éxito de los ciclos, ya que implican una distorsión de la cavidad endometrial que altera la receptividad y el desarrollo endometrial (Yan et al, 2014). Comparando las mujeres con fibromas y sin fibromas se da una reducción de la tasa de embarazo (RR 0.363, IC del 95% 0.179-0.737), de la tasa de implantación (RR 0.283, IC del 95% 0.123-0.649), y de la tasa de embarazo/nacidos vivos (RR 0.318, IC del 95%: 0,119-0,850) con una tasa de aborto espontáneo significativamente más alta (RR 1.678, IC del 95% 1.373-2.051) (Cheung, 2017; Cook et al, 2010).

Los datos recogidos hasta la actualidad sobre la influencia de los miomas subserosos, por el contrario, llegan a la conclusión de que estos fibromas no tiene efectos perjudiciales sobre la fertilidad ni en el desarrollo de los ciclos FIV/ICSI (Cheung, 2017; Yan et al, 2014; Cook et al, 2010). Esto se respalda con el hecho de que no se han visto beneficios sobre la fertilidad en las pacientes que se han realizado miomectomía de miomas subserosos (Cook et al, 2010).

Sin embargo, los estudios realizados con miomas intramurales no aportan datos concluyentes (Yan et al, 2014). En un estudio de casos controles con mujeres sometidas a ciclos FIV/ICSI, en el que el grupo de casos incluían a pacientes con miomas intramurales que no afectaban a la cavidad uterina y en el grupo control a mujeres sin miomas. Al comparar los grupos, no se obtuvieron resultados significativos. En cambio, al comparar dentro del grupo de casos, los miomas con un diámetro único < 2.85 cm o sumatorio de 2.95 cm los resultados obtenidos reflejaron que la tasa de nacimientos era superior comparado con las pacientes que tenían miomas más grandes. Se observó, a su vez, un efecto negativo significativo en la tasa de parto cuando los fibromas intramurales superaban los 2.85 cm de diámetro, en comparación con los controles emparejados sin fibromas (Yan et al, 2014; Somigliana et al, 2011).

En otro estudio en el que el diámetro medio del mioma era < 7 cm y estos no alteraban la cavidad endometrial, la tasa de embarazo clínico fue significativamente menor en el grupo de fibromas (25.8% vs. 39.9%). La tasa de implantación también fue significativamente menor (20.97 vs. 32.89). Sin embargo, la tasa de aborto

espontáneo fue mayor en el grupo de fibromas, pero sin alcanzar un nivel significativo (12.5% vs. 9.2%) (Güven et al, 2013).

Los leiomiomas han sido estudiados en la literatura valorando su implicación en el desarrollo de los ciclos FIV. Se ha estudiado en la mayoría de los estudios su influencia en las tasas de implantación, de embarazo, de parto y de aborto. A lo largo de la literatura hay resultados variables en torno a estas variables. En general los miomas implican una reducción en la tasa de implantación y de embarazo, y se asocian a un aumento de la tasa de aborto. (**Tabla 2**)

Tabla 2. Descripción de estudios comparativos sobre la influencia de los miomas en los ciclos FIV . Los datos están registrados en forma de valor de p y OR (IC del 95%)

Estudios	Lei et al. (2014)	NAet al. (2015)	Jei-Won et al. (2015)	Somigliana et al. (2011)	Güven et al. (2013)
Número de casos	249	117	43	119	62
Localización	SS + IM	IM	-	SS o IM	IM
Tamaño	-	<40 mm	<31,6 mm	<50 mm	<70 mm
Tasa de implantación	28.9%(149/514) vs 27,4%(139/507) NS	31.91%(75/235) vs 45.67%(95/208) P= 0.003	20,1%(27/134) vs 21,7% (30/138) NS	17% (35/86) vs 19%(24/102) P=0.08	20.97%(13/62) vs 32.89%(99/301) P= 0.044
Tasa de embarazo	48.1%(120/249) vs 44.2%(110/249) [1.12 (0.7 – 1.6)]	46.15%(54/117) vs 58.12(68/117) P= 0.067	48,8%(21/43) vs 53,4%(23/43) NS	22% (26/117) vs 19% (22/119) P=0.52	25.8%(16/62) vs 39,9%(120/301) P= 0.04
Partos	33.7% (84/249) vs 30.5%(76/249) [1.02 (0.9-1.11)]	33.33%(39/117) vs 52.14(61/117) P=0.004	-	24% (21/86) vs 16%(16/102) P=0.15	17.7%(11/62) vs 30,9%(93/301) P=0.086
Tasa de aborto	30.0%(36/120) vs 30,9% (34/110) NS	20.37% (11/54) vs 7.35 (5/68) p=0.034	9.3%(4/43) vs 9.3% (4/43) NS	-	12.5% (2/62) vs 9,2% (11/301) P= 0.651
Parto pretérmino	4.0% (10/249) vs 4,4 % (11/249) NS	-	-	-	-

1.4. COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS DE LOS MIOMAS

Los miomas no solo afectan en la reproducción a la hora de lograr un embarazo, están implicados también en las diferentes complicaciones que se dan a lo largo de éste. A pesar de que la mayoría de mujeres que son diagnosticadas de miomas no refieren sintomatología y el curso de sus embarazos no asocia complicaciones, se estima que entre 10-40% de las mujeres con miomas sufren alguna complicación a lo largo del mismo (Cook et al, 2010; Parazzini et al, 2016).

Son pocos los estudios que se han realizado para evaluar los efectos de los miomas a lo largo del primer trimestre. En este periodo la complicación más frecuente es el aborto. A pesar de la falta de evidencia, se han planteado una serie de mecanismos que podrían estar relacionados con el aborto espontáneo y los fibromas, todos ellos orientados a la disminución del flujo sanguíneo a ciertas zonas del útero. Diversos estudios respaldan la teoría de que los fibromas submucosos tienen un mayor efecto en los casos de aborto espontáneo comparado con los miomas de otra localización. Todo esto ha llevado a que estos miomas tengan recomendación de resección para mejorar los resultados a lo largo del embarazo (Cook et al, 2010; Parazzini et al, 2016).

A lo largo del segundo trimestre las complicaciones obstétricas que más se han registrado son el dolor, el trabajo de parto prematuro y las malpresentaciones fetales. Diversos estudios han investigado la relación de los fibromas con el desprendimiento de placenta, la placenta previa y la restricción en el crecimiento intrauterino, sin obtener resultados concluyentes. Generalmente son el tamaño, la ubicación en el útero y la ubicación respecto a la placenta los factores que mayor influencia tienen en las complicaciones (Cook et al, 2010; Parazzini et al, 2016).

2. HIPÓTESIS

Los miomas uterinos son una patología frecuente entre las mujeres en edad fértil cuya repercusión en la reproducción no es bien conocida, en parte debido a la heterogeneidad de sus formas clínicas y de las poblaciones estudiadas. Si bien los miomas submucosos tienen un claro efecto adverso reproductivo, las otras variedades de miomas tienen unas repercusiones menos evidentes.

Nuestra hipótesis es que, en los ciclos de FIV/ICSI, el impacto reproductivo de los miomas ha de ser diferente en virtud de su tamaño, número, localización, volumen, y de la combinación de los ante citados parámetros.

3. OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo consiste en comparar los resultados de los procesos de FIV/ICSI y del eventual embarazo consiguiente en pacientes con miomas y sin miomas, a través de un estudio clínico retrospectivo con pacientes infértiles.

Como objetivo secundario se pretende valorar qué repercusión tienen el volumen, tamaño y localización de los miomas en el resultado de los ciclos FIV/ICSI.

Para ello analizaremos los siguientes parámetros:

- Número de ovocitos
- Número de ovos metafase II
- Número de embriones
- Número de embriones de buena calidad
- Embriones transferidos
- Tasa de implantación
- Embarazo sí o no
- Evolución del embarazo
- Tasa de embarazo evolutivo

4. MATERIALES Y METODOS

4.1. OBTENCIÓN DE LA BASE DE DATOS

El trabajo realizado es un estudio de casos control, del tipo clínico-observacional. La población objeto de estudio está compuesta por las mujeres que acudieron a las consultas de la Unidad de Reproducción Humana (URH) del Hospital Universitario de Cruces. Para generar los grupos de casos y de controles se ha realizado una revisión manual caso por caso de las historias clínicas de todos los registros informáticos correspondientes a los ciclos de FIC/ICSI realizados entre los años 2014 - 2017. Se han revisado 1274 historias clínicas, en las que se buscaron los resultados de las ecografías realizadas en las consultas, con el fin de clasificar dichos ciclos en el grupo de casos que correspondería a pacientes con miomas, o en el grupo control.

Una vez revisadas, en 120 mujeres se confirmó la existencia de al menos un mioma, constituyendo la población objeto de estudio (139 ciclos con transferencia embrionaria). Las restantes 1154 mujeres formaron parte de la población control (1591 ciclos de transferencia embrionaria,)

El estudio ecográfico se realizó mediante ecografía vaginal con un ecógrafo Samsung LS22EMU, H60 (*Samsung Medison 42, Teheran-ro, 108-gil, Gangnam-gu, Seoul 135-280, Korea*). En la mayoría de los casos con la ecografía se han obtenidos los datos necesarios de los miomas; tamaño y localización respecto al endometrio en todos los miomas. En ocasiones los datos obtenidos mediante ecografía fueron insuficientes y han sido completados con los resultados de la RMN pélvica.

La base de datos se ha formado con los datos que se recogen de cada ciclo y con los datos obtenidos de las historias clínicas. Se han clasificado los miomas en función de diferentes factores: el número de miomas; el tamaño del mioma de mayor dimensión y el sumatorio de volúmenes en los casos en los que se diagnosticó >1 mioma. Para realizar el cálculo del volumen se empleó la siguiente ecuación (1).

$$V = \frac{4}{3} \cdot \pi \cdot r^3 \quad (1)$$

En caso de que el mioma no fuera una esfera perfecta para el valor de r se tomó el radio medio.

En cuanto a la clasificación respecto a la localización de los miomas se realizó siguiendo diferentes referencias: por un lado la localización del mioma respecto al endometrio y en los casos de >1 miomas, la localización del mioma de mayor volumen; de igual manera se ha clasificado la localización uterina del mioma y la clasificación numérica según la clasificación de la FIGO.

4.2. PREDETERMINACION DEL TAMAÑO MUESTRAL

Al ser un estudio de naturaleza retrospectiva, en el cual desconocíamos la frecuencia de miomas que nos íbamos a encontrar, así como la de los diferentes tipos, tamaños y localizaciones no efectuamos una predeterminación del tamaño muestral. Por otra parte la hipotética reducción en las tasas de embarazo no fuera la misma en los diferentes tipos, tamaños y localizaciones de los miomas.

4.3. ESTUDIOS ESTADÍSTICO

4.3.1. Parámetros analizados

Para realizar el estudio estadístico se ha utilizado el programa de estudios estadísticos SPSS. Las variables objeto de estudio han sido las siguientes:

- A. Características del mioma
 - Unicidad/ multiplicidad
 - Diámetro máximo
 - Sumatorio de volúmenes
 - Localización
- B. Variables clínico demográficas
 - Edad
 - Duración infertilidad
 - Consumo de tabaco
 - Peso
 - Índice de masa corporal (IMC)
 - Técnica realizada (FIV, ICSI o Mixta)

C. Desenlace del ciclo FIV/ICSI

- Concentración de estradiol
- Número de ovocitos
- Número de ovos de buena calidad (metafase II)
- Número de embriones
- Número de embriones transferidos
- Número de embriones de buena calidad transferidos
- Embarazo sí/no
- Tipo de embarazo (único, gemelar o triple)
- Tasa de implantación
- Aborto sí/no
- Tasa de embarazo evolutivo

4.2.2. Análisis estadístico

A la hora de describir la muestra, se ha utilizado la media y la desviación estándar, al estudiar las variables continuas. Las variables continuas se han analizado mediante el test de ANOVA y la t de Student, según los habituales criterios de aplicabilidad.

Para el estudio de las variables cualitativas se ha empleado el test de χ^2 según los habituales criterios de aplicabilidad.

Para realizar el análisis de la fuerza de la asociación emplearemos la odds ratio (OR) con sus intervalos de confianza (IC) al 95%.

5. RESULTADOS

5.1. VARIABLES DEMOGRÁFICAS (Tabla 3).

Los porcentajes han sido calculados sobre el total de pacientes en las que se registró cada variable.

La edad media de las mujeres en el grupo de miomas ha sido 36,01 ($\pm 3,30$) y en el grupo control de no miomas de 34,96 ($\pm 3,58$). La edad ha resultado ser una variable estadísticamente significativa ($p < 0.0001$).

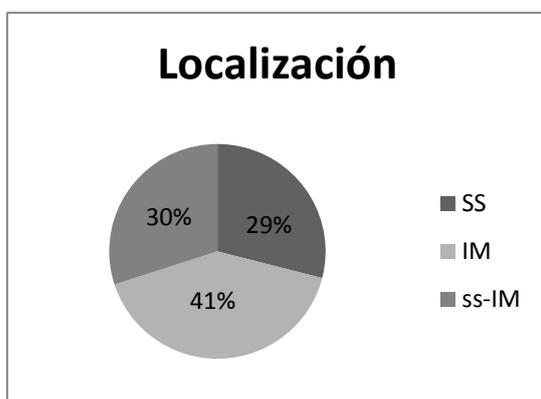
La duración media de la esterilidad fue de 4,98 ($\pm 2,70$) en el grupo de miomas y de 4,01 ($\pm 1,97$) en el grupo control. Esta variable ha resultado ser estadísticamente significativa con una $p < 0,001$.

El resto de variables demográficas que se plantearon como posibles factores que podrían influir en la fertilidad y desarrollo de los ciclos no fueron estadísticamente significativas cuando se compararon ambos grupos.

Tabla 3. Comparación de variables demográficas en el grupo casos de ciclos con miomas con el grupo control de ciclos sin miomas.

	MIOMAS (N=139 ciclos) Media\pmDS	NO MIOMAS (N=1591 ciclos) Media\pmDS	p "Odds Ratio" (IC95%)
Edad	36,01 \pm 3,305	34,96 \pm 3,588	$p < 0,0001$
Duración de esterilidad	4,98 \pm 2,702	4,01 \pm 1,977	$P < 0,001$
Tabaco (%) n/N	26,2% (27/103)	26,6% (302/1136)	$p = 0,93$ OR 0,98 (0,62-1,55)
Peso	64,40 \pm 11,247	64,68 \pm 12,150	0,771
IMC	23,78	24,20	$p = 0,239$
Técnica ICSI (%) n/N	72,6% (101/139)	71,1% (1131/1591)	$p = 0,66$ OR 1,07 (0,77-1,47)
Técnica FIV (%) n/N	5,7% (8/139)	8,4% (134/1591)	$p = 0,18$ OR 0,66 (0,36-1,21)
Técnica mixta (%) n/N	18,7% (26/139)	15,7% (250/1591)	$p = 0,23$ OR 1,24 (0,86-1,80)

5.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS MIOMAS

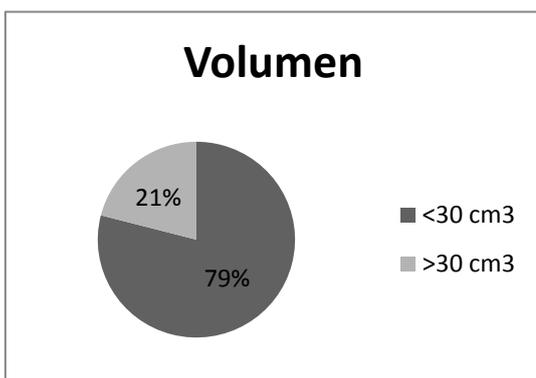
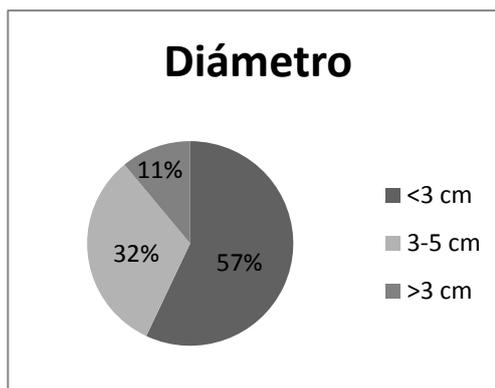


En el 8% de los ciclos se objetivó la presencia de al menos 1 mioma. Dentro del grupo de miomas, en el 28% (40/139) de los ciclos los miomas fueron SS, en el 41% (58/139) los miomas fueron IM y en el 29% (41/139) los miomas eran SS-IM.

Figura. 2. Frecuencia relativa de los diferentes tipos de miomas (SS= subseroso, IM= intramural, SS-IM= subseroso-intramural).

Respecto al tamaño de los miomas el 57% (79/139) de los ciclos correspondía a miomas con un diámetro <3 cm, el 32% (44/139) a ciclos con miomas de 3-5 cm y el 11% (16/139) a ciclos de miomas con el diámetro >5 cm.

Figura. 3. Frecuencia relativa de los diferentes tipos de miomas según el diámetro.



Respecto al volumen de los miomas el 79% (110/139) de los ciclos correspondía a miomas con un volumen <30 cm³ y el 21% (29/139) a ciclos de miomas con el volumen >30 cm³.

Figura. 4. Frecuencia relativa de los diferentes tipos de miomas según el volumen.

5.3. COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS DEL CICLO FIV EN MIOMAS FRENTE A NO MIOMAS

Se han analizado los datos obtenidos del estudio de diferentes factores derivados de la progresión de los ciclos FIV/ICSI en pacientes con y sin miomas (**Tabla 4**).

La media de embriones de buena calidad ha sido de 1,62 ($\pm 0,522$) en el grupo de casos y de 1,42 ($\pm 0,624$) en el grupo control con una p de 0,015, siendo estadísticamente significativa.

La tasa de implantación en el grupo de miomas ha sido del 16,1% (40/247) y en el grupo control de no miomas de 20,3% (582/2863). Las diferencias no han sido estadísticamente significativas, con una OR de 0,75 (IC del 95% de 0,53 – 1,07) y p de 0,139.

La tasa de embarazo en el grupo de miomas ha sido de 25,2% (35/139) y de 32,2% (512/1591) en el grupo control. Las diferencias han sido estadísticamente significativas, con una OR de 0,70 (IC del 95% de 0,47 – 1,05) y p de 0,108.

Las tasa de embarazo evolutivo ha sido de 17,2% (24/139) en el grupo de casos y de 25,4% (405/1591) en el grupo control. Las diferencias han sido estadísticamente significativas, con una OR de 0,61 (IC del 95% de 0,38 – 0,96) y p de 0.041.

Tabla 4. Resultados de la FIV en ciclos con mioma vs ciclos sin mioma.

	MIOMA (N=139 ciclos) Media± DS	NO MIOMA (N=1591 ciclos) Media± DS	p OR (IC95%)
Edad	36,01 ± 3,305	34,96 ± 3,588	p<0,0001
Estradiol (pg/ml)	2603,43 ± 1219,763	2423,94 ± 1258,832	p=0,212
Número de Óvulos	10,10 ± 6,628	9,98 ± 6,207	p=0,970
Óvulos maduros (metafase II)	7,98 ± 5,236	7,80 ± 4,808	p=0,367
Número de Embriones	4,73 ± 4,026	4,50 ± 3,446	p=0,440
Número de Embriones transferidos	1,78 ± 0,535	1,80 ± 0,526	p=0,710
Número de Embriones de buena calidad	1,62 ± 0,522	1,42 ± 0,624	p=0,015
Tasa de implantación (%)	16,1 (40/247)	20,3 (582/2863)	p= 0.139 OR 0.75 (0.53– 1.07)
Tasa de embarazo por transfer (%)	25,2 (35/139)	32,2 (512/1591)	p= 0.108 OR 0.70 (0.47 – 1.05)
Embarazo gemelar (%)	14,2 (5/35)	13,8 (71/512)	p=0,944 OR 1,03 (0,38 - 2,75)
Embarazo triple (%)	0 (0/35)	0,4 (2/512)	p=0,49 OR 2,91 (0,13 - 61,87)
Abortos (%)	31,4 (11/35)	20,8 (107/512)	p=0,147 OR 1,73 (0,82 – 3,65)
Tasa de embarazo evolutivo (%)	17,2 (24/139)	25,4 (405/1591)	p=0.041 OR 0,61 (0,38 – 0,96)

5.4. COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS DEL CICLO FIV SEGÚN LA LOCALIZACIÓN

5.4.1. Comparación de los resultados del ciclo FIV en miomas subserosos frente a no miomas (Tabla 5).

La diferencia de media de los ovocitos metafase II ha sido estadísticamente significativa. Siendo de 6,41 ($\pm 4,69$) en el grupo de miomas y de 7,80 ($\pm 4,808$) en el grupo sin miomas con una p de 0,028.

La tasa de implantación en el grupo de miomas SS ha sido del 13% (9/69) y en el grupo control de 20,3% (582/2863). Las diferencias han sido estadísticamente significativas con una OR de 0,58 (IC del 95% de 0,29 – 1,19) y p de 0,180.

Las tasa de embarazo gemelar único fue del 42,8% (3/7) en el grupo de miomas y de 13,8% (71/512). Las diferencias han sido estadísticamente significativas con una OR de 4,59 (IC del 95% de 1,02 – 20,95) y p de 0,046.

La tasa de embarazo en el grupo de miomas SS fue ligeramente inferior que en el grupo control (17,5% vs 32,2%, OR de 0,44, IC del 95% de 0,19-1,01), no siendo las diferencias estadísticamente significativas. Algo semejante ocurrió con la tasa de embarazo evolutivo: (12,5% vs 25,4%, OR de 0,41, IC del 95% de 0,16-1,07), no siendo estadísticamente significativo

No hubo diferencias en el resto de variables estudiadas.

Tabla 5. Resultados de la FIV en ciclos con mioma subseroso vs ciclos sin mioma.

	MIOMAS SS (N=40 ciclos) Media± DS	NO MIOMAS (N=1591 ciclos) Media± DS	P OR (IC95%)
Edad	35,37 ± 4,224	34,96 ± 3,588	p=0,372
Estradiol (pg/ml)	2237,48 ± 839,792	2423,94 ± 1258,832	p=0,480
Ovocitos	9,19 ± 7,151	9,98 ± 6,207	p=0,327
Ovocitos maduros (metafase II)	6,41 ± 4,695	7,80 ± 4,808	p=0,028
Embriones	3,90 ± 3,497	4,50 ± 3,446	p=0,183
Embriones transferidos	1,73 ± 0,554	1,80 ± 0,526	p=0,363
Embriones de buena calidad transferidos	1,53 ± 0,516	1,42 ± 0,624	p=0,492
Tasa de implantación (%)	13 (9/69)	20,3 (582/2863)	p=0.180 OR 0.58 (0.29– 1.19)
Tasa de embarazo por transfer (%)	17,5 (7/40)	32,2 (512/1591)	p=0,055 OR 0,44 (0,19 – 1,01)
Embarazo gemelar (%)	42,8 (3/7)	13,8 (71/512)	p=0,046 OR 4,59 (1,02 – 20,95)
Embarazo triple (%)	0 (0/7)	0,4 (2/512)	p=0,086 OR 15,46 (0,67 – 354,88)
Abortos (%)	28,5 (2/7)	20,8 (107/512)	p=0,479 OR 1,85 (0,33 – 10,26)
Tasa de embarazo evolutivo (%)	12,5 (5/40)	25,4 (405/1591)	p=0,070 OR 0,41 (0,16 – 1,07)

5.4.2. Comparación de los resultados del ciclo FIV en miomas intramurales frente a no miomas (tabla 6).

La diferencia de media de la edad de las pacientes ha sido estadísticamente significativa. Siendo de 35,75 ($\pm 3,15$) en el grupo de miomas y de 34,96 ($\pm 3,58$) en el grupo sin miomas con una p de 0,048.

La media de los ovocitos en metafase II ha sido estadísticamente significativa. Siendo de 8,95 ($\pm 5,258$) en el grupo de miomas y de 7,80 ($\pm 4,808$) en el grupo sin miomas con una p de 0,036.

La media de embriones de buena calidad ha sido de 1,69 ($\pm 0,549$) en el grupo de casos y de 1,42 ($\pm 0,624$) en el grupo control con una p de 0,030, siendo estadísticamente significativa.

Tanto las tasas de embarazo, como de implantación y de embarazo evolutivo fueron semejantes en ambos grupos.

No hubo diferencias en el resto de variables estudiadas.

Tabla 6. Resultados de la FIV en ciclos con mioma intramural vs ciclos sin mioma.

	MIOMAS IM (N=58 ciclos) Media± DS	NO MIOMAS (N=1591 ciclos) Media± DS	p OR (IC95%)
Edad	35,75 ± 3,154	34,96 ± 3,588	p=0,048
Estradiol (pg/ml)	2802,50 ± 1214,961	2423,94 ± 1258,832	p=0,085
Ovocitos	10,67 ± 6,543	9,98± 6,207	p=0,318
Ovocitos maduros (metafase II)	8,95 ± 5,258	7,80 ± 4,808	p=0,036
Embriones	4,88 ± 3,861	4,50 ± 3,446	p=0,343
Embriones transferidos	1,79 ± 0,487	1,80 ± 0,526	p=0,902
Embriones de buena calidad	1,69 ± 0,549	1,42 ± 0,624	p=0,030
Tasa de implantación (%)	17,3 (18/104)	20,3 (582/2863)	p=0,527 OR 0.82 (0.48– 1.37)
Tasa de embarazo por transfer (%)	29,3 (17/58)	32,2 (512/1591)	p=0,645 OR 0,87 (0,49 - 1,55)
Embarazo gemelar (%)	5,9 (1/17)	13,8 (71/512)	p=0,362 OR 0,38 (0,05 – 2,97)
Embarazo triple (%)	0 (0/17)	0,4 (2/512)	p=0,265 OR 5,74 (0,26 - 124,15)
Abortos (%)	35,3 (6/17)	20,8 (107/512)	p=0,162 OR 2,06 (0,74 – 5,71)
Tasa de embarazo evolutivo (%)	18,9 (11/58)	25,4 (405/1591)	p=0,266 OR 0,68 (0,35 – 1,33)

5.4.3. Miomas subserosos-intramurales frente a no miomas (Tabla 7).

Al analizar el grupo de miomas que tenían a la vez un componente intramural y subseroso, se encontraron los siguientes resultados.

La diferencia de media de la edad de las pacientes ha sido estadísticamente significativa. Siendo de 37,13 ($\pm 1,81$) en el grupo de miomas y de 34,96 ($\pm 3,58$) en el grupo sin miomas con una p de 0,001.

No hubo diferencias en el resto de variables estudiadas.

Tabla 7. Resultados de la FIV en ciclos con mioma subseroso-intramural vs ciclos sin mioma.

	MIOMAS SS-IM (N=41 ciclos) Media± DS	NO MIOMAS (N=1591 ciclos) Media± DS	p OR (IC95%)
Edad	37,13 ± 1,810	34,96 ± 3,588	p=0,001
Estradiol (pg/ml)	2655,26 ± 1261,399	2423,94± 1258,832	p=0,061
Ovocitos	10,27 ± 6,121	9,98 ± 6,207	p=0,732
Ovocitos maduros (metafase II)	8,24 ± 5,447	7,80 ± 4,808	p=0,511
Embriones	5,42 ± 4,661	4,50 ± 3,446	p=0,055
Embriones transferidos	1,83 ± 0,587	1,80 ± 0,526	p=0,742
Embriones de buena calidad	1,60 ± 0,503	1,42 ± 0,624	p=0,206
Tasa de implantación (%)	17,33 (13/75)	20,3 (582/2863)	p=0,624 OR 0,82 (0,44 – 1,50)
Tasa de embarazo por transfer (%)	26,8 (11/41)	32,2 (512/1591)	p=0,577 OR 0,77 (0,38 - 1,55)
Embarazo gemelar (%)	9,1 (1/11)	13,8 (71/512)	p=0,652 OR 0,62 (0,07 – 4,92)
Embarazo triple (%)	0 (0/11)	0,4 (2/512)	p=0,169 OR 8,73 (0,39 - 192,47)
Abortos (%)	27,3 (3/11)	20,8 (107/512)	p=0,609 OR 1,41 (0,37 – 5,44)
Tasa de embarazo evolutivo (%)	19,5 (8/41)	25,4 (405/1591)	p=0,389 OR 0,7 (0,32 – 1,54)

5.4.4. Miomas con componente subseroso (Subserosos puros y subserosos con componente intramural) frente a no miomas (Tabla 8)

La tasa de embarazo evolutivo en el grupo de miomas con componente subseroso fue ligeramente inferior que en el grupo control (16% vs 25,4%, OR de 0,55, IC del 95% de 0,30-1,02), no siendo las diferencias estadísticamente significativas.

Las tasas de embarazo y de implantación fueron muy similares en ambos grupos. Tampoco hubo diferencias en el resto de variables estudiadas.

Tabla 8. Resultados de la FIV en ciclos con miomas con componente subseroso vs ciclos sin mioma

	MIOMAS CON COMPONENTE SS (N=81 ciclos) Media± DS	NO MIOMAS (N=1591 ciclos) Media± DS	p OR (IC95%)
Edad	36,2 ± 3,408	34,96 ± 3,588	p=0,095
Estradiol (pg/ml)	2465,31± 1216,269	2423,94± 1258,832	p=0,822
Ovocitos	9,70 ± 6,676	9,98 ± 6,207	p=0,638
Ovocitos maduros (metafase II)	7,29 ± 5,131	7,80 ± 4,808	p=0,269
Embriones	4,72 ± 4,068	4,46 ± 3,381	p=0,350
Embriones transferidos	1,78 ± 0,570	1,80 ± 0,526	p=0,690
Embriones de buena calidad	1,60 ± 0,534	1,42 ± 0,628	p=0,056
Tasa de implantación (%)	15,2 (22/144)	20,3 (582/2863)	p=0,170 OR 0,70 (0,44– 1,12)
Tasa de embarazo por transfer (%)	22,22 (18/81)	32,2 (512/1591)	p=0,062 OR 0,60 (0,35 - 1,02)
Embarazo gemelar (%)	22,2 (4/18)	13,8 (71/512)	p=0,323 OR 1,77 (0,56 – 5,54)
Embarazo triple (%)	0 (0/18)	0,4 (2/512)	p=0,265 OR 5,74 (0,26- 124,15)
Abortos (%)	27,7 (5/18)	20,8 (107/512)	p=0,484 OR 1,45 (0,50 – 4,17)
Tasa de embarazo evolutivo (%)	16 (13/81)	25,4 (405/1591)	p=0,075 OR 0,55 (0,30 – 1,02)

5.4.5. Miomas con componente intramural (Intramurales puros más intramurales con componente subseroso) frente a no miomas (Tabla 9)

La diferencia de media de la edad de las pacientes ha sido estadísticamente significativa. Siendo de 36,30 ($\pm 2,77$) en el grupo de miomas y de 34,96 ($\pm 3,58$) en el grupo sin miomas con una p de 0,001.

La media de los ovocitos metafase II ha sido estadísticamente significativa. Siendo de 8,66 ($\pm 5,327$) en el grupo de miomas y de 7,80 ($\pm 4,808$) en el grupo control con una p de 0,045.

La media de embriones de buena calidad ha sido de 1,65 ($\pm 0,526$) en el grupo de miomas y de 1,42 ($\pm 0,624$) en el grupo control con una p de 0,015, siendo estadísticamente significativa.

Las tasas de embarazo, de implantación y de embarazo evolutivo fueron muy similares en ambos grupos. Tampoco hubo diferencias en el resto de variables estudiadas.

Tabla 9. Resultados de la FIV en ciclos con miomas con componente intramural vs ciclos sin mioma

	MIOMAS CON COMPONENTE IM (N=99 ciclos) Media± DS	NO MIOMAS (N=1591 ciclos) Media± DS	p OR (IC95%)
Edad	36,30 ± 2,77	34,96 ± 3,58	p=0,001
Estradiol (pg/ml)	2640,28 ± 1252,760	2423,94 ± 1258,832	p=0,329
Ovocitos	10,15 ± 6,357	9,98 ± 6,207	p=0,329
Ovocitos maduros (metafase II)	8,66 ± 5,327	7,80 ± 4,808	p=0,045
Embriones	5,10 ± 4,195	4,50 ± 3,446	p=0,056
Embriones transferidos	1,81 ± 0,528	1,80 ± 0,526	p=0,908
Embriones de buena calidad	1,65 ± 0,526	1,42 ± 0,624	p=0,015
Embriones implantados	1,17± 0,384	1,21± 0,425	p=0,667
Tasa de implantación (%)	17,3 (31/179)	20,3 (582/2863)	p=0,380 OR 0,82 (0,55– 1,22)
Tasa de embarazo por transfer (%)	28,3 (28/99)	32,2 (512/1591)	p=0,420 OR 0,83 (0,53 - 1,30)
Embarazo gemelar (%)	7,1 (2/28)	13,8 (71/512)	p=0,321 OR 0,47 (0,11- 2,05)
Embarazo triple (%)	0 (0/28)	0,4 (2/512)	p=0,419 OR 3,52 (0,16 - 75,19)
Abortos (%)	32,1 (9/28)	20,8 (107/512)	p=0,163 OR 1,79 (0,78 - 4,07)
Tasa de embarazo evolutivo (%)	19,1 (19/99)	25,4 (405/1591)	p=0,165 OR 0,69 (0,41 – 1,16)

5.5. RESULTADOS DE LA FIV Y DIAMETRO DEL MIOMA

5.5.1. Miomas < 3 cm de diámetro frente a no miomas (Tabla 10)

La tasa de implantación en el grupo de miomas < 3 cm ha sido del 11,8% (17/143) y en el grupo control de no miomas de 20,3 (582/2863). Las diferencias han sido estadísticamente significativas, con una OR de 0,52 (IC del 95% de 0,31 – 0,88) y p de 0.018.

La tasa de embarazo en el grupo de miomas < 3 cm ha sido de 18,9% (15/79) y de 32,2% (512/1591) en el grupo control. Las diferencias han sido estadísticamente significativas, con una OR de 0,49 (IC del 95% de 0,27 – 0,87) y p de 0,019.

Las tasa de embarazo evolutivo ha sido de 13,9% (11/79) en el grupo de casos y de 25,4% (405/1591) en el grupo control. Las diferencias han sido estadísticamente significativas, con una OR de 0,47 (IC del 95% de 0,24 – 0,90) y p de 0,029.

No hubo diferencias en el resto de variables estudiadas.

Tabla 9. Resultados de la FIV en ciclos con miomas <3 cm vs ciclos sin mioma

	MIOMAS < 3 cm (N=79 ciclos) Media± DS	NO MIOMAS (N=1591 ciclos) Media± DS	p OR (IC95%)
Embriones transferidos	1,81 ± 0,508	1,80 ± 0,527	p=0,884
Tasa de implantación (%)	11,8 (17/143)	20,3 (582/2863)	p=0,018 OR 0,52 (0,31 – 0,88)
Tasa de embarazo por transfer (%)	18,9 (15/79)	32,2 (512/1591)	p=0,019 OR 0,49 (0,27 – 0,87)
Embarazo gemelar (%)	6,7 (1/15)	13,8 (71/512)	p=0,435 OR 0,44 (0,05 – 3,42)
Embarazo triple (%)	0 (0/6)	0,4 (2/512)	p=0,233 OR 6,48 (0,29 – 140,82)
Abortos (%)	26,7 (4/15)	20,8 (107/512)	p=0,590 OR 1,37 (0,42– 4,40)
Tasa de embarazo evolutivo (%)	13,9 (11/79)	25,4 (405/1591)	p=0,029 OR 0,47 (0,24 – 0,90)

5.5.2. Miomas 3-5 cm de diámetro frente a no miomas (Tabla 11)

Las tasas de embarazo, de implantación y de embarazo evolutivo fueron muy similares en ambos grupos. En cambio, la tasa aborto ha sido de 46,1% (6/13) en el grupo de casos y de 20,8% (107/512) en el grupo control. Las diferencias han sido estadísticamente significativas, con una OR de OR 3,24 (IC del 95% de 1,06– 9,85) y p de 0,037.

Tabla 11. Resultados de la FIV en ciclos con miomas de 3-5 cm vs ciclos sin mioma

	MIOMAS de 3 a 5 cm (N=44 ciclos) Media± DS	NO MIOMAS (N=1591 ciclos) Media± DS	p OR (IC95%)
Embriones transferidos	1,73 ± 0,624	1,80 ± 0,527	p=0,361
Tasa de implantación (%)	18,4 (14/76)	20,3 (582/2863)	p=0,791 OR 0,88 (0,49– 1,59)
Tasa de embarazo por transfer (%)	29,5 (13/44)	32,2 (512/1592)	p=0,712 OR 0,88 (0,45 – 1,70)
Embarazo gemelar (%)	15,3 (2/13)	13,8 (71/512)	p=0,876 OR 1,12 (0,24 – 5,20)
Embarazo triple (%)	0 (0/13)	0,4 (2/512)	p=0,185 OR 8,04 (0,36 – 176,31)
Abortos (%)	46,1 (6/13)	20,8 (107/512)	p=0,037 OR 3,24 (1,06– 9,85)
Tasa de embarazo evolutivo (%)	15,9 (7/44)	25,4 (405/1591)	p=0,207 OR 0,55 (0,24 – 1,25)

5.5.3. Miomas > 5 cm de diámetro frente a no miomas (Tabla 12)

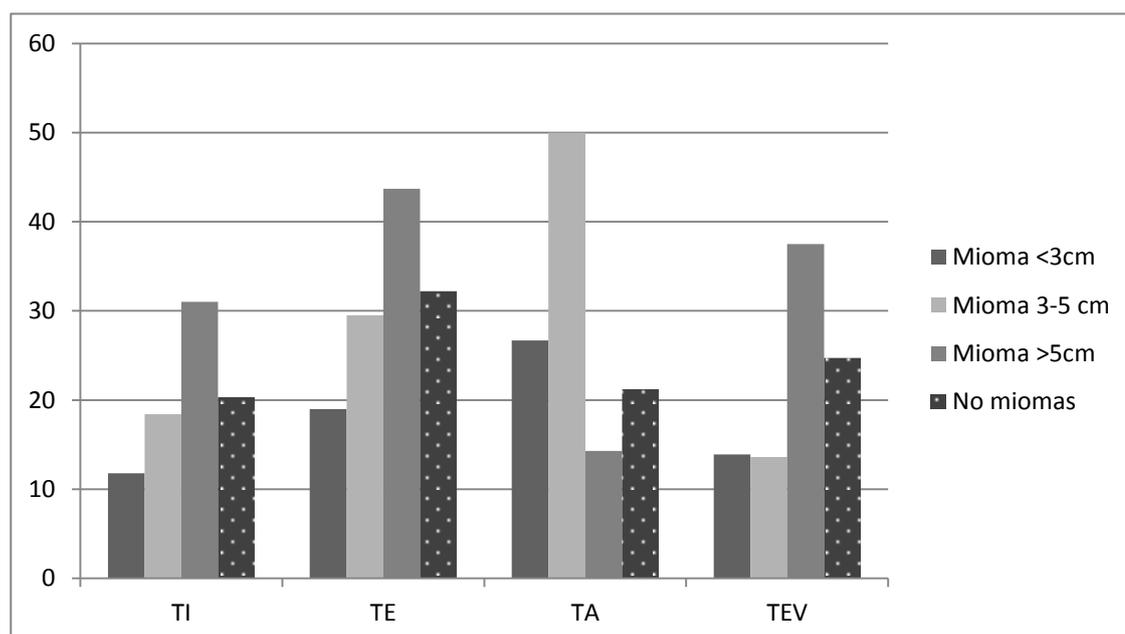
Las tasas de embarazo, de implantación y de embarazo evolutivo fueron muy similares en ambos grupos.

Ninguna de las otras variables estudiadas fue significativa en la comparación de estos dos grupos.

Tabla 12. Resultados de la FIV en ciclos con miomas >5 cm vs ciclos sin mioma

	MIOMAS > 5 cm (N=16 ciclos) Media± DS	NO MIOMAS (N=1951 ciclos) Media± DS	p OR (IC95%)
Embriones transferidos	1,81 ± 0,403	1,80 ± 0,526	p=0,938
Tasa de implantación (%)	31 (9/29)	20,3 (582/2863)	p=0,0.233 OR 1,76 (0,79– 3,89)
Tasa de embarazo por transfer (%)	43,7 (7/16)	32,2 (512/1591)	p=0,329 OR 1,63 (0,60 – 4,42)
Embarazo gemelar (%)	28,6 (2/7)	13,8 (71/512)	p=0,282 OR 2,48 (0,47 – 13,05)
Embarazo triple (%)	0 (0/7)	0,4 (2/512)	p=0,103 OR 13,40 (0,59 – 303,71)
Abortos (%)	14,3 (1/7)	20,8 (107/512)	p=0,671 OR 0,63 (0,07 – 5,29)
Tasa de embarazo evolutivo (%)	37,5 (6/16)	25,4 (405/1591)	p=0,278 OR 1,75 (0,63– 4,86)

Figura 5. Resultados de los ciclos FIV según el tamaño del mioma y no miomas. Tasa de implantación (TI), tasa de embarazo (TE), tasa de aborto (TA) y tasa de embarazo evolutivo (TEV).



	Miomas <3 CM	Miomas 3-5 CM	Miomas>5CM	NO MIOMAS
Tasa de implantación (%)	11,8 (17/143)	18,4 (14/76)	31 (9/29)	20,3 (582/2863)
Tasa de embarazo (%)	18,9 (15/79)	29,5 (13/44)	43,7(7/16)	32,2 (512/1591)
Tasa de aborto (%)	26,7 (4/15)	46,1 (6/13)	14,3 (1/7)	20,8 (107/512)
Tasa de embarazo evolutivo (%)	13,9 (11/79)	15,9 (7/44)	37,5 (6/16)	25,4 (405/1591)

5.6. RESULTADOS DE LA FIV Y VOLUMEN DEL MIOMA

5.6.1. Miomas volumen <30 cm³ frente a no miomas (Tabla 13)

Las tasas de implantación (15,2% vs 20,3%) y de embarazo (24,8% vs 32,2%) fueron ligeramente inferiores en la población con miomas < 30 cm³, pero sin alcanzar la significación estadística (OR 0,70 con IC del 95% de 0,47-1,04; OR de 0,69 con IC del 95% de 0,44-1,08)

Las tasa de embarazo evolutivo ha sido de 16,5% (18/109) en el grupo de casos y de 25,4% (405/1591) en el grupo control. Las diferencias han sido estadísticamente significativas, con una OR de 0,57 (IC del 95% de 0,34 – 0,97) y p de 0,048.

Tabla 13. Resultados de la FIV en ciclos con miomas <30 cm³ vs ciclos sin mioma

	MIOMAS < 30 cm ³ (N=109 ciclos) Media± DS	NO MIOMAS (N=1591 ciclos) Media± DS	P OR (IC95%)
Embriones transferidos	1,81 ± 0,552	1,80 ± 0,526	p=0,915
Tasa de implantación (%)	15,2 (30/197)	20,3 (582/2863)	p=0,100 OR 0,70 (0,47 – 1,04)
Tasa de embarazo por transfer (%)	24,8 (27/109)	32,2 (512/1591)	p=0,109 OR 0,69 (0,44 – 1,08)
Embarazo gemelar (%)	11,1 (3/27)	13,8 (71/512)	p=0,685 OR 0,77 (0,22 – 2,64)
Embarazo triple (%)	0 (0/27)	0,4 (2/512)	p=0,393 OR 3,79 (0,17 – 81,00)
Abortos (%)	33,3 (9/27)	20,8 (107/512)	p=0,131 OR 1,89 (0,82 – 4,33)
Tasa de embarazo evolutivo (%)	16,5 (18/109)	25,4 (405/1591)	p=0,048 OR 0,57 (0,34 – 0,97)

5.6.2. Miomas volumen >30 cm³ frente a no miomas (Tabla 14)

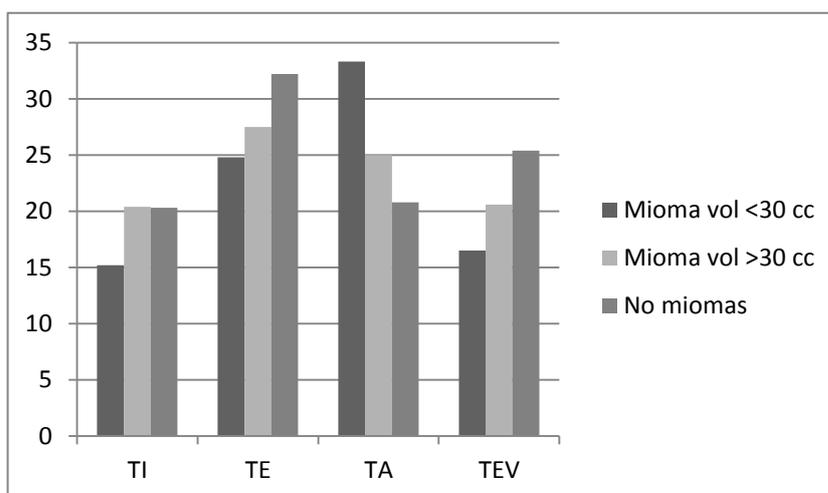
Si bien existió una tendencia a resultados algo inferiores en la población con miomas > 30 cm³, no hubo diferencias significativas

Ninguna de las variables estudiadas fue significativa en la comparación de estos dos grupos.

Tabla 14. Resultados de la FIV en ciclos con miomas >30 cm³ vs ciclos sin mioma.

	MIOMAS >30 cm ³ (N=29 ciclos) Media± DS	NO MIOMAS (N=1591 ciclos) Media± DS	p OR (IC95%)
Embriones transferidos	1,69 ± 0,471	1,80 ± 0,526	p=0,255
Tasa de implantación (%)	20,4 (10/49)	20,3 (582/2863)	p=0,862 OR 1 (0,49– 2,02)
Tasa de embarazo por transfer (%)	27,5 (8/29)	32,2 (512/1592)	p=0,600 OR 0,80 (0,35 – 1,82)
Embarazo gemelar (%)	25 (2/8)	13,8 (71/512)	p=0,378 OR 2,07(0,40 – 10,46)
Embarazo triple (%)	0 (0/8)	0,4 (2/512)	p=0,119 OR 11,82 (0,52 – 265,40)
Abortos (%)	25 (2/8)	20,8 (107/512)	p=0,777 OR 1,26 (0,25 – 6,34)
Tasa de embarazo evolutivo (%)	20,6 (6/29)	25,4 (405/1591)	p=0,560 OR 0,76 (0,30 – 1,88)

Figura 6. Resultados de los ciclos FIV según el volumen del mioma y no miomas. Tasa de implantación (TI), tasa de embarazo (TE), tasa de aborto (TA) y tasa de embarazo evolutivo (TEV).



	Mioma vol <30cm ³	Mioma vol >30 cm ³	No miomas
Tasa de implantación (%)	15,2 (30/197)	20,4 (10/49)	20,3 (582/2863)
Tasa de embarazo (%)	24,8 (27/109)	27,5 (8/29)	32,2 (512/1591)
Tasa de aborto (%)	33,3 (9/27)	25 (2/8)	20,8 (107/512)
Tasa de embarazo evolutivo (%)	16,5 (18/109)	20,6 (6/29)	25,4 (405/1591)

6. DISCUSIÓN

Los miomas uterinos son tumores presentes en el 20-50% de las mujeres en edad fértil. Estos tumores están implicados hasta en el 10% de las parejas con dificultad para concebir siendo el fibroma el único factor en el 2-3% de los casos. Se ha estudiado la influencia de estos tumores benignos en la reproducción, valorando su influencia a la hora de concebir y posteriormente, a lo largo del embarazo, observando las complicaciones derivadas de los mismos. Los estudios realizados hasta el momento se centran en comparar grupos de pacientes con miomas según su localización, tamaño y número. Según estas variables, los miomas pueden llegar a distorsionar la cavidad uterina, produciendo una mala receptividad endometrial, un desarrollo endometrial alterado y alteraciones en el medio hormonal (Jei-Won et al. 2015; Goodman et al, 2015; Yan et al, 2014;). Sin embargo, en la gran mayoría de los estudios realizados no se ha llegado a alcanzar ninguna conclusión definitiva con respecto al efecto de los miomas en los ciclos de FIV/ ICSI (Jei-Won et al. 2015).

En cuanto a las variables demográficas, son diferentes factores los que actúan entorno a los ciclos FIV/ICSI y en la concepción del embarazo. El tabaquismo es un factor protector en el desarrollo de los miomas, a pesar de que no se conocen los mecanismos por los que produce su efecto (Goetsch et al, 2017). En nuestro estudio no se han encontrado diferencias significativas en las tasas de tabaquismo. Por tanto, no podemos concluir que el tabaquismo no sea un factor protector para el desarrollo de los miomas.

La edad es un factor de riesgo para el desarrollo de los miomas, ya que su prevalencia varía por este factor aumentando en los últimos años de la edad fértil

incrementando su incidencia hasta un 70% en mujeres postmenopáusicas (Goetsch et al, 2017). En nuestro estudio la edad ha sido significativamente superior en el grupo de miomas, ($36,01 \pm 3,30$ vs $34,96 \pm 3,58$). Ello coincide con la sobradamente conocida asociación entre miomas y edad. Por otra parte, esta diferencia en la edad plantea la posibilidad de un hipotético factor de confusión en nuestro análisis. Se podría especular que los peores resultados en FIV en las pacientes con miomas podrían ser secundarios a la superior edad femenina (clásico factor de mal pronóstico en la FIV) y no a la existencia de miomas. Si bien a nuestro juicio es improbable que una diferencia en la edad media de solo 1,05 años pueda ser responsable de unas diferencias de una relevancia clínica tan grande como las que hemos encontrado, ello solo podrá demostrarse mediante un análisis multivariante de regresión logística que será objeto de estudio posterior.

Respecto al resto de las variables demográficas, únicamente la duración de la esterilidad fue significativamente diferente entre las mujeres con y sin miomas. No obstante la duración de la infertilidad no representa un factor pronóstico en los resultados de la FIV.

El resto de las variables consideradas (IMC, peso y técnica de reproducción asistida) fueron similares en ambos grupos, por lo que no debieran haber tenido una influencia diferencial en los resultados de la FIV en las pacientes con y sin miomas.

Respecto a los marcadores intermedios del desenlace del ciclo FIV, los niveles de estradiol fueron semejantes en las mujeres con y sin miomas (a pesar de la clara relación entre hiperestrogenismo y miomas), así como el número de ovocitos totales, ovocitos maduros, embriones y embriones de buena calidad (Únicamente en el caso de la comparación de los miomas con el grupo control se apreció que el número medio de embriones de buena calidad transferidos fue algo más alto que en el grupo control ($1,62 \pm 0,52$ vs $1,42 \pm 0,62$). A nuestro juicio ello sugiere que 1) los miomas no se asocian a una peor calidad ovocitaria ni embrionaria (a pesar del año de diferencia en la edad que ya hemos comentado) y 2) que los peores resultados en las pacientes con miomas no se deben a una peor calidad/cantidad de ovocitos ni embriones.

Cuando los grupos que se comparan son mujeres con y sin miomas, sin tener en cuenta la localización, tamaño o número de los fibromas, los estudios que analizan los nacimientos, obtienen resultados significativos concluyendo que los miomas son un factor perjudicial para poder finalizar el embarazo (Faerstein et al. 2001; NA et al. 2015; Wise et al. 2004). A su vez, otros estudios realizados con las mismas condiciones no obtuvieron resultados significativos, ya que el grupo de casos no fue lo suficientemente grande (Somigliana et al. 2007).

Téngase en cuenta que en los citados estudios (como en el nuestro), en ningún caso se incluyeron miomas submucosos, ya que en ellos la asociación con la infertilidad es clara, y se requiere realizar cirugía.

En nuestro estudio, hemos observado que al comparar en conjunto al grupo de miomas con el grupo control de no miomas la tasa de embarazo evolutivo disminuye significativamente, (17,2% vs 25,4%; OR de 0,61, IC del 95% de 0,38-0,96). Respecto a las tasas de implantación y de embarazo, fueron algo más bajas, pero sin significación estadística (16,1% y 20,3%, OR de 0,75, IC del 95% de 0,53-1,07 y 25,2% y 32,2%, OR de 0,70, IC de 95% de 0,47-1,05).

En la literatura se recogen múltiples estudios que valoran la influencia de la localización de los miomas en el embarazo. En todos ellos se ha llegado a la conclusión de que los miomas submucosos tienen un efecto negativo en la reproducción, dificultando la implantación y favoreciendo los abortos, por su asociación con la cavidad endometrial. Sin embargo, no se han llegado a obtener conclusiones sobre la influencia de los leiomiomas que no llegan a distorsionar la cavidad endometrial (Goetsch et al, 2017; Purohit y Vigneswaran, 2016; Pritts et al, 2009).

En nuestro estudio hemos realizado la comparación de ciclos FIV de mujeres sin miomas y mujeres con miomas de diferente localización, buscando obtener conclusiones que nos ayuden a decidir si es necesario en alguno de los casos actuar previo a realizar los ciclos FIV/ICSI.

Los miomas subserosos clásicamente se consideraba que carecían de influencia reproductiva en FIV (Goetsch et al, 2017; Purohit y Vigneswaran, 2016; Pritts et al, 2009). En nuestra experiencia, si bien no se alcanzó la significación estadística, se

apreció una tendencia a inferiores tasas de embarazo, implantación y embarazo evolutivo en las pacientes con miomas SS comparadas con el grupo control.

Al estudiar todos los miomas con una implicación en la capa subserosa, es decir, los miomas con un componente subseroso puro asociados a los que tienen un componente subseroso-intramural (SS-IM), los resultados fueron similares. Se objetivó una disminución de las tasas de embarazo y de embarazo evolutivo, sin llegar a ser estadísticamente significativas.

Cuando tomamos en cuenta la localización intramural pura (IM) del mioma, los estudios realizados no obtienen resultados aclaratorios, a pesar de que se acepta su efecto negativo (Karasu and Metwally 2015; Cook et al, 2010; Cassini et al, 2006; Na et al, 2015). En nuestro estudio si bien no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas, sí que hemos hallado una tendencia a peores resultados, tanto en las tasas de embarazo (29,3% vs 32,2%), como de implantación (17,3% vs 20,3%),, como de embarazo evolutivo (18,9% vs 25,4%). Hay que reseñar que precisamente en este grupo existió un posible sesgo de confusión, ya que las pacientes con miomas IM-SS tuvieron significativamente más ovocitos maduros y más embriones de buena calidad que podrían haber "compensado" un peor pronóstico. Por otra parte existía la ya mencionada limitación del tamaño muestral.

Otros factores analizados como la localización IM y SS-IM, en literatura no estaban definidos como claros factores influyentes. Al estudiar la influencia de estos, miomas con un componente intramural asociados a los miomas puramente intramurales, en nuestro estudio hemos obtenido una tendencia no significativa a inferiores tasas de embarazo (28.3% vs 32,2) y de embarazo evolutivo (19,1% vs 25,4%). Por otro lado se vio un aumento no significativo de la tasa de aborto (32,1% vs 20,8%). En este grupo de pacientes hemos visto como las medias de ovocitos en metafase II y de embriones de buena calidad eran superiores, esto nos orienta como ocurría previamente a pensar que los miomas no se asocian a una peor calidad ovocitaria ni embrionaria y que por lo tanto estos factores no son la causa de las alteraciones en los ciclos.

Todas estas pacientes con miomas con componente IM, ya sea puro o asociado a un componente SS podrían beneficiarse de la miomectomía previo a realizar los ciclos (Guven et al, 2013).

Por último, es importante tener en cuenta la implicación de los miomas con localización SS-IM. La literatura define como negativo el efecto de estos miomas como ya hemos comentado. Sin embargo, siguen faltando estudios que definan bien la influencia de estos. En nuestro estudios los resultados han sido similares a los estudiados con miomas de localización SS e IM. Se ha visto una reducción no significativa de las tasas de embarazo (26,8% vs 32,2%) y de embarazo evolutivo (19,5 % vs 25,4 %).

Al estudiar la influencia de los miomas según su tamaño algunos estudios concluyen que los miomas que no afectan a la cavidad endometrial y que tienen un tamaño menor de 5 cm no afectan a los procedimientos de FIV. Del mismo modo, los miomas intramurales o subserosos < 3cm son considerados a menudo de poca significación clínica (Somigliana et al, 2011; Saavedra, 2003). Sin embargo, otros estudios a pesar de llegar a la misma conclusión de que los miomas no afectan a los ciclos, sí concluyen que miomas IM de >2,85cm afectan a las tasas de parto (Yan et al, 2014). Nuestra experiencia ha puesto de manifiesto que los miomas menores de 3 cm se asocian a una disminución significativa de las tasas de implantación (11,8% vs 20,3%) y de embarazo (18,9% vs 32,2%). Con todo esto la tasas de embarazo evolutivo finalmente se vieron reducidas significativamente (13,9% vs 25,4%).

Al valorar miomas con un tamaño algo mayor, de 3 a 5 cm, las tasas de implantación y de embarazo fueron menores, sin llegar a ser significativas. Por otro lado, en este grupo se vio un incremento significativo en la tasa de aborto (46,1% vs 20,8%). En consecuencia, la tasa de embarazo evolutivo se vio reducida a pesar de no llegar a ser significativa. Los miomas > 5 cm, paradójicamente se asociaron a una tendencia no significativa a mejores resultados. A nuestro juicio ello debiera achacarse a su reducido tamaño maestral (n = 16)

Finalmente, los estudios realizados que comparan mujeres con y sin miomas no han llegado a estudiar la influencia del sumatorio de volúmenes de los miomas. En nuestro estudio se ha visto que miomas con un volumen sumatorio <30 cm³ tiene una

reducción significativa de la tasa de embarazo evolutivo (16,5% vs 25,4%). Esto es interesante desde el punto de vista en el que mujeres con >1 mioma de diferente tamaño podrían beneficiarse de tratamientos como MRgFUS (Ultrasonidos focalizados guiados por resonancia magnética). Con esta terapia al realizar la ablación de forma no invasiva, las porciones internas de los miomas tratados se reducen de tamaño y se vuelven más flexibles (Yoon et al, 2010). Al analizar los ciclos con un sumatorio de volumen >30 cm³, en nuestro estudio no se han obtenido diferencias estadísticamente significativas. No obstante se advirtió una tendencia a peores resultados como en la disminución de la tasa de embarazo evolutivo (20,6 vs 25,4), y el incremento en la tasa de aborto (25% vs 20,8%) cuya carencia de significación estadística también pudiera estar en relación con el tamaño muestral.

En resumen, en nuestro estudio hemos encontrado determinados factores de los miomas que afectan al desarrollo de los ciclos FIV/ICSI. Queda claro, que los miomas en general, independientemente de la localización, tamaño y volumen, afectan negativamente al desarrollo de los ciclos. La afectación de los miomas submucosos, ya se recogían en la literatura como factores de riesgo, con lo que este tipo de pacientes no fueron incluidas en el estudio ya que son derivadas a miomectomía previo a realizar cualquier ciclo.

En la bibliografía si bien no existía consenso, numerosos autores consideraban la posibilidad de recomendar la cirugía para aquellos miomas > de 5 cm. En nuestra revisión los miomas > de 5 cm no tuvieron un peor comportamiento que los miomas < 5 cm (de hecho incluso sus resultados en FIV fueron algo mejores, pero sin significación estadística, presumiblemente debido al limitado tamaño muestral). Por ello en nuestra opinión el tamaño > 5 cm no debiera ser un criterio de indicación quirúrgica.

Respecto a los miomas SS, que en la bibliografía se describen como carentes de impacto reproductivo, en nuestra serie hallamos una tendencia a inferiores resultados, pero sin significación estadística. A nuestro juicio, el problema no ha sido aún aclarado definitivamente y se requieren más estudios al respecto.

A pesar de que la literatura recoge que los miomas pequeño no afectan al embarazo, en nuestra revisión hemos hallado los miomas con menos de 3 cm conllevan un peor desenlace reproductivo en FIV. Por lo que deberían realizarse más estudios.

Limitaciones de nuestro estudio:

Nuestro estudio se ha basado en pacientes con miomas a las que se les realizaron técnicas de reproducción asistida, por lo que los datos obtenidos pudieran no ser extrapolables a la población general, en fertilidad natural. Además, hemos revisado las historias clínicas de manera retrospectiva, por lo que puede ser que en algún caso no se reflejara en el momento de hacer la historia alguna de las variables que hemos analizado.

Otro factor limitante son las pacientes incluidas en cada grupo, es necesario realizar estudios con un mayor número de pacientes en el grupo de casos. En nuestro estudio, la limitación para este factor ha resultado ser el tiempo de trabajo, ya que sería necesario realizar la revisión en un periodo de tiempo más amplio, el cual incluyera más pacientes.

Finalmente nuestro estudio ha efectuado un análisis univariante de los factores de riesgo por separado. Desde un punto de vista estadístico, la independización del peso de cada factor de riesgo por separado debería hacerse con un análisis multivariante de regresión logística. Por ejemplo, mujeres con miomas intramurales asociados al tamaño o a la localización del mismo en la zona uterina, tal vez, la significación estadística de alguno de ellos se deba a su asociación con los otros. No obstante el interés de nuestro trabajo no era tanto fisiopatológico (es decir, no pretendíamos saber qué factor aislado era más importante a la hora alterar el desarrollo de los ciclos), sino clínico (es decir, ante una paciente con unas determinadas características, cuáles de estas podrían beneficiarse de un tratamiento sobre sus miomas). De hecho, este es el método seguido en la práctica totalidad de las numerosas publicaciones sobre miomas en reproducción asistida.

7. CONCLUSIONES

1. Los miomas afectan al 9,4% de las pacientes de reproducción asistida.
2. En las pacientes con miomas en reproducción asistida su edad media es superior a la del grupo control ($36,01 \pm 3,30$ vs $34,96 \pm 3,58$).
3. Las pacientes con miomas presentaron una tendencia a tasas de embarazo y de implantación más bajas, pero sin alcanzar la significación estadística.
4. Las pacientes con miomas tuvieron unas tasas de embarazo evolutivo significativamente más bajas (17,2% vs 25,4%, OR 0,61, IC de 0,38-0,96).
5. Considerados aisladamente, tanto los miomas intramurales, como los subserosos, se asociaron a inferiores resultados en la FIV, pero sin alcanzar la significación estadística.
6. Los miomas con un diámetro inferior a 3 cm asocian significativamente a peores resultados en la FIV: Inferiores tasas de implantación (OR 0,52, IC de 0,31-0,88), de embarazo (OR 0,49, IC de 0,27-0,87) y de embarazo evolutivo (OR 0,47, IC de 0,24-0,90).
7. Un volumen sumatorio de miomas inferior a 30 cm^3 se asocia a tasas de embarazo evolutivo peores (OR 0,57, IC de 0,34-0,97).
8. En nuestra experiencia los miomas $> 3 \text{ cm}$ y los volúmenes $> 30 \text{ cm}^3$ se asociaron a inferiores resultados en FIV, pero sin significación estadística.
9. Los miomas con diámetros de 3-5 cm se asocian a unas superiores tasas de aborto (OR 3,24, IC de 1,06-9,85).
10. Habida cuenta de los numerosos factores involucrados se requieren más estudios para precisar el impacto reproductivo de los miomas, sus tamaños y localizaciones, preferentemente de naturaleza prospectiva y multivariante.

8. BIBLIOGRAFIA

- Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. aemps.gob.es. [Internet].; 2018 [citado 18 Febrero 2018.] Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/NI-MUH_FV_02-Esmya.
- American Society for Reproductive Medicine. reproductivefacts.org. [Internet].; 2012 [citado 20 Febrero 2018.] Disponible en: http://www.reproductivefacts.org/globalassets/inf/andpublications/bookletsfact-sheets/spanish-fact-sheets-and-infobooklets/tecnologias_de_reprocuccion_asistada_spanish.pdf
- Casini ML, Rossi F, Agostini R, Unfer V. Effects of position of fibroids on fertility. *Gynecol Endocrinol*. 2006; 22: 106–109.
- Cheung VYT. Significance of uterine cavity fibroids and polyps in reproductive medicine. *SRL Reprod Med Gynecol*. 2017; 3: 4-9.
- Cook H, Ezzati M, Segars JH, McCarthy D. The impact of uterine leiomyomas on reproductive outcomes. *Minerva Ginecol*. 2010; 62: 225–236.
- Correa Rancel M. Guía 1: Estudio de la pareja con disfunción reproductiva. Sociedad Española de Ginecología y obstetricia. Sociedad Española de Fertilidad (SEF). Disponible en : <http://www.sefertilidad.net/docs/biblioteca/guiasPracticaClinicas/guia1.pdf>
- Falcone T, Parker WH. Manejo quirúrgico de leiomiomas para fertilidad o conservación del útero. *Obste Gynecol* . 2013; 121; 856–68.
- Gobierno de España. boe.es. [Internet].; 2006 [citado 15 Marzo 2017. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2006-9292>.
- Goetsch AL, Woodruff TK, Kimelman D. Uterine Fibroids. En: Goetsch AL, Woodruff TK and Kimelman D." *Fertility Preservation and Restoration for Patients with Complex Medical Conditions*". Springer International Publishing, New York. 2017; 227-230.
- González S, Lucco F. Esterilidad: Estudio básico de la pareja estéril. En Matorras R, Remohi J, Serra V "Casos clínicos de ginecología y obstetricia". Editorial Médica Panamericana. Madrid; 2012. 395-396.

- Goodman LR, Valentine LN, Falcone T. Myoma in Pregnancy. En: Tinelli A, Malvasi A "Uterine myoma, myomectomy and minimally invasive treatments". Springer International Publishing, Cham, Germany. 2015. 219-236.
- Guven S, Kart C, Unsal MA, Odaci E. Intramural leiomyoma without endometrial cavity distortion may negatively affect the ICSI - ET outcome. *Reprod Biol Endocrinol.* 2013; 11:102-9.
- Jei-Won M, Chung-Hoon K, Jun-Bum K, Sung-Hoon K, Hee-Dong C, Byung-Moon K. Alterations in uterine hemodynamics caused by uterine fibroids and their impact on in vitro fertilization outcomes. *Clin Exp Reprod Med.* 2015; 42: 163-168.
- Karasu T, Metwally M. The management of intramural fibroids in women with infertility. En: M. Metwally, Li TC. "Reproductive Surgery in Assisted Conception." Springer-Verlag. London; 2015: 105-111.
- Lei Y, Lingling D, Chunyan L, Yu W, Rong T, Zi-Jiang C. Effect of fibroids not distorting the endometrial cavity on the outcome of in vitro fertilization treatment: a retrospective cohort study. *Fertil Steril* 2014; 101: 716-721.
- Martinez-Salazar J, Remohí J. Hipermenorrea: Mioma. En Matorras R, Remohi J, Serra V "Casos clínicos de ginecología y obstetricia". Editorial Médica Panamericana. Madrid; 2012: 450-452.
- Matorras R, Ferrando M, Vázquez I. Fecundación in vitro. En Matorras R, Remohi J, Serra V "Casos clínicos de ginecología y obstetricia". Editorial Médica Panamericana. Madrid; 2012: 414-417.
- Na L, Yang W, Ting-Chun S, Yi-Hong G. Effects of the distance between small intramural uterine fibroids and the endometrium on the pregnancy outcomes of in vitro fertilization-embryo transfer. *Gynecol Obstet Invest.* 2015; 79:62–68.
- Nuñez Calonge R, De la Fuente A, Boada M et al. Manual buena práctica Clínica en reproducción asistida. Sociedad española de fertilidad (SEF). Disponible en:
<http://www.sefertilidad.net/docs/noticias/manualBuenaPractica.pdf>
- Ojo-Carons M, Mumford SL, Armstrong AY, DeCherney AH, Devine K. Is myomectomy prior to assisted reproductive technology cost effective in women with intramural fibroids. *Gynecol Obstet Invest.* 2016; 81; 442–446.

- Parazzini F, Tozzi L y Bianchi S. Pregnancy outcome and uterine fibroids. *Best Pract & Res Clin Obstet Gynaecol* 2016; 34: 74-84.
- Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril*. 2009; 91:1215–1223.
- Purohit P, Vigneswaran K. Fibroids and Infertility. *Curr Obstet Gynecol Rep*. 2016; 5: 81–88.
- Rackow BW, Taylor HS. Submucosal uterine leiomyomas have a global effect on molecular determinants of endometrial receptivity. *Fertil Steril*. 2010; 93: 2027–2034.
- Registro de la Sociedad Española de Fertilidad. Técnicas de reproducción asistida (IA, FIV e ICSI). 2014. Informe estadístico final. Sociedad Española de Fertilidad. 2014. Disponible en: http://www.cnrha.msssi.gob.es/registros/pdf/InformeRegistroNacionalActividad_RegistroSEF2014.pdf
- Russo M, Suen M, Bedaiwy M, Chin I. Prevalence of uterine myomas among women with 2 or more recurrent pregnancy losses: a systematic review. *J Minim Invas Gynecol*. 2016; 23: 702–706.
- Saavedra J. Miomatosis uterina e infertilidad: indicaciones de tratamiento convencional. *Reva Colomb Obstet Ginecol*. 2003; 54: 121-134.
- Sagi-Dain L, Ojha K, Bider D, Levron J, Zinchenko V, Walster S, Sagi S, Dirnfeld M. Pregnancy outcomes in oocyte recipients with fibroids not impinging uterine cavity. *Arch Gynecol Obstet*. 2017; 295: 497–502
- Matorras R, Coroleu B, Romeu A, Perez Milan F. Sociedad Española de Fertilidad. Libro Blanco Sociosanitario. La infertilidad en España: situación y perspectivas. Madrid. 2011.
- Sociedad Española de Fertilidad. Saber más sobre: fertilidad y reproducción asistida. Madrid. 2012. Disponible en: http://www.sefertilidad.net/docs/pacientes/spr_sef_fertilidad.pdf
- Somigliana E, De Benedictis S, Vercellini P, Nicolosi AE, Benaglia L, Scarduelli C, Ragni G, Fedele L. Fibroids not encroaching the endometrial cavity and IVF success rate: a prospective study. *Hum Reprod*. 2011; 26:834–839.

- Somigliana E, Vercellini P, Daguati R, Pasin R, De Giorgi O, Crosignani PG. Fibroids and female reproduction: a critical analysis of the evidence. *Hum Reprod Update*. 2007; 13:465–476.
- Thompson MJ, Carr BR. Intramural myomas: to treat or not to treat. *Internat J Women's Health*. 2016; 8:145-149.
- Tsuji I, Fujinami N, Kotani Y, Tobiume T, Aoki M, Murakami K, Kanto A, Takaya H, Ukita M, Shimaoka M, Nakai H, Suzuki A, Mandai M. Reproductive outcome of infertile patients with fibroids based on the patient and fibroid characteristics. *Gynecol Obstet Invest*. 2016; 81:325–332.