

Leiomioma uterino: opciones terapéuticas actuales

Lizbeth Damaris Peña Solis

lpna1559@uta.edu.ec

<https://orcid.org/000-0002-5254-2042>

Universidad Técnica de Ambato
Ambato. Ecuador

Luis Byron Mena Villarroel

lb.mena@uta.edu.ec

<https://orcid.org/0000-0002-2181-712X>

Docente de la Carrera de Medicina
Universidad Técnica de Ambato
Ambato. Ecuador

RESUMEN

Los leiomiomas uterinos son los tumores benignos más frecuentes en mujeres en etapa reproductiva. Sin embargo, es difícil establecer su incidencia debido a que solo una minoría de los casos presenta sintomatología, donde se destacan los cuadros clínicos compresivos y hemorrágicos que requieren un manejo oportuno. Entre las alternativas terapéuticas se mencionan fármacos, técnicas mínimamente invasivas, la miomectomía y la histerectomía. Generalmente la capacidad resolutive depende de las características del mioma y las preferencias de la paciente respecto al embarazo.

Objetivo: Analizar las alternativas terapéuticas actuales empleadas en el leiomioma uterino para mejorar el abordaje de esta patología en las pacientes obstétricas y ginecológicas.

Método: Revisión bibliográfica de la literatura basada en la selección de artículos científicos de los últimos años en base al método PRISMA.

Resultados: Existen medicamentos capaces de mejorar el cuadro clínico y detener el crecimiento del fibroma, y a la vez, esquemas que muestran resultados insuficientes, inconclusos o efectos adversos graves y, por lo tanto, no se encuentran aprobados. Por otro lado, la aplicación de procedimientos menos invasivos, depende de la disponibilidad de los mismos, su eficacia resolutive, la necesidad de reintervención o la elección de una cirugía posterior, donde se incluyen la miomectomía y la histerectomía.

Conclusión: El tratamiento de leiomioma uterino debe ser individualizado en todos los casos. Los esquemas médico farmacológicos y la miomectomía en sus diferentes modalidades son el pilar terapéutico en las mujeres que desean preservar la fertilidad. De lo contrario, se puede optar por métodos más agresivos; sin embargo, en lo posible deben plantearse alternativas, dejando la histerectomía como última opción.

Palabras clave: leiomioma; tratamiento; fármacos; cirugía.

Correspondencia: lpna1559@uta.edu.ec

Artículo recibido 28 diciembre 2022 Aceptado para publicación: 28 enero 2023

Conflictos de Interés: Ninguna que declarar

Todo el contenido de **Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar**, publicados en este sitio están disponibles bajo

Licencia [Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) 

Cómo citar: Peña Solis, L. D., & Mena Villarroel, L. B. (2023). Leiomioma uterino: opciones terapéuticas actuales. *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar*, 7(1), 2896-2908. https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v7i1.4633

Uterine leiomyoma: current therapeutic options

ABSTRACT

Uterine leiomyomas are the most common benign tumors in reproductive-age women. However, it is difficult to establish its incidence because only a minority of cases present symptoms, where compressive and hemorrhagic clinical pictures stand out that require timely management. Among the therapeutic alternatives drugs, minimally invasive techniques, myomectomy and hysterectomy are mentioned. Generally, the resolution capacity depends on the characteristics of the fibroid and the preferences of the patient regarding pregnancy.

Objective: To analyze the current therapeutic alternatives used in uterine leiomyoma to improve the approach to this pathology in obstetric and gynecological patients.

Method: Bibliographic review of the literature based on the selection of scientific articles from recent years based on the PRISMA method.

Results: There are drugs capable of improving the clinical picture and stopping the growth of the fibroid, and at the same time, schemes that show insufficient or inconclusive results or serious adverse effects and, therefore, are not approved. On the other hand, the application of less invasive procedures depends on their availability, their resolving efficacy, the need for reintervention or the choice of subsequent surgery, which includes myomectomy and hysterectomy.

Conclusion: Treatment of uterine leiomyoma should be individualized in all cases. Medical pharmacological schemes and myomectomy in its different modalities are the therapeutic pillar in women who wish to preserve fertility. Otherwise, you can opt for more aggressive methods; however, if possible, alternatives should be considered, leaving hysterectomy as the last option.

Keywords: *leiomyoma; treatment; drugs; surgery.*

INTRODUCCIÓN

Los leiomiomas uterinos también conocidos como fibromas, son tumores benignos que se originan en el músculo liso del útero. Las células de dicha zona, experimentan alteraciones genéticas que desencadenan una mayor proliferación de las mismas, cambios en la matriz extracelular y una hipersensibilidad a las hormonas esteroides sexuales. Aunque su etiología continúa siendo poco clara, se han identificado múltiples factores de riesgo que predisponen su formación (1–3)

Los miomas afectan cerca del 70 y el 80% de las mujeres en edad fértil, por lo que representan las neoplasias benignas más frecuentes del aparato reproductor femenino. En Ecuador, al igual que en otros países de Latinoamérica, los datos en cuanto a su incidencia son limitados. De acuerdo a un estudio publicado en el año 2018, se determinó que los fibromas uterinos afectan alrededor del 89% de las mujeres ecuatorianas entre los 30 y 50 años. Más recientemente, otra investigación mostró una prevalencia del 87% de un total de 284 pacientes, estableciendo una concordancia en los datos (1,4). La mayoría de las mujeres son asintomáticas y solo un 30% presentan sintomatología de importancia como dolor pélvico, dismenorrea, menstruación abundante, anemia, aumento de la frecuencia urinaria, pérdida recurrente del embarazo, parto prematuro e infertilidad (5)

Se han planteado varias alternativas de tratamiento, incluyendo el manejo expectante, la terapia farmacológica, técnicas mínimamente invasivas y la cirugía. El empleo de uno u otro método, depende de la clasificación del mioma y el deseo de la paciente de quedar embarazada o no (6). En los últimos años, se han explorado nuevas opciones farmacológicas, así como métodos que emplean ultrasonido enfocado. El presente artículo, describe las diferentes alternativas basándose en resultados de estudios anteriores.

OBJETIVOS

Objetivo general

- Analizar las alternativas terapéuticas actuales empleadas en el leiomioma uterino para mejorar el abordaje de esta patología en las pacientes obstétricas y ginecológicas.

Objetivos específicos

- Describir las indicaciones de cada una de las opciones terapéuticas del leiomioma

uterino para facilitar la toma de decisiones en la práctica clínica.

- Identificar las ventajas y limitaciones de los métodos mínimamente invasivos para disminuir la incidencia de cirugías ginecológicas.
- Comprender la eficacia del tratamiento farmacológico y quirúrgico en base a los resultados de estudios anteriores para mejorar el futuro obstétrico y ginecológico de las pacientes.

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión bibliográfica a través de la recopilación sistemática de información actualizada, en bases de datos como: Pubmed, Scopus, Elsevier, New England Journal of Medicine y Dialnet. Las palabras clave utilizadas en la búsqueda bibliográfica fueron las siguientes: “Leiomyoma”, “Treatment”, “Therapeutic options”, “Drugs and uterine fibroid”, “Minimally invasive procedures”. Los artículos se seleccionaron en base al método PRISMA, con los siguientes criterios de inclusión: ensayos clínicos aleatorizados, guías de práctica clínica y revisiones bibliográficas de los últimos 5 años. Se excluyeron las investigaciones que no contaban con la suficiente validez y aquellas con muestras de estudio pequeñas, tomando en cuenta 20 artículos que cumplieron con los criterios descritos.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Debido a la existencia de un gran número de alternativas terapéuticas, es necesario comprender cuando implementar cada uno. En las mujeres que desean concebir, el objetivo es lograr la reducción de los síntomas utilizando los métodos disponibles de forma escalonada. Mientras que, aquellas que no desean un futuro embarazo pueden optar por un tratamiento más agresivo y definitivo como la histerectomía.

En base a la clasificación FIGO 2011, se menciona que la miomectomía histeroscópica es el método de elección para los miomas tipo 0, 1 y 2 que son submucosos. Así como, los fibromas menores de 3 cm. En aquellos de mayor tamaño, resulta adecuado el tratamiento con agonistas de GnRH o acetato de ulipristal para disminuir el volumen y el cuadro clínico, facilitando la cirugía subsecuente. A partir de la clasificación FIGO 3-5 y en el caso de múltiples leiomiomas de igual manera se recomienda iniciar el tratamiento farmacológico, con el fin de evitar la cirugía. Por lo tanto, la intervención quirúrgica se prefiere en los casos donde la respuesta al medicamento es insuficiente y persiste el cuadro clínico (5–7)

Tratamiento médico

Anticonceptivos combinados: los anticonceptivos que contienen estrógeno y progesterona constituyen la alternativa más frecuente para regular el sangrado menstrual abundante en las mujeres que no desean un futuro embarazo. Sin embargo, no inhiben el crecimiento del fibroma y no existe la suficiente evidencia que respalde su uso. Para implementar esta opción, es importante evaluar que la mujer sea candidata adecuada para el uso de estrógenos exógenos, tomando en cuenta antecedentes de trombosis venosa, migrañas con aura, edad y tabaquismo. Respecto a su efectividad, un estudio demostró que el uso de esta terapia disminuyó en un 17% la morbilidad asociada a los miomas y dentro de los efectos adversos se mencionaron náuseas, cefalea e irregularidad del sangrado (2,3,5)

Anticonceptivos de progesterona sola: Los anticonceptivos de progestina sola ya sean tabletas, inyecciones e implantes, mostraron resultados inconsistentes en diferentes investigaciones. En una revisión, Donnez menciona que los progestágenos intervienen en la patogenia de los miomas y recalca la falta de evidencia de su eficacia (8). El fármaco provoca una disminución del sangrado menstrual, al inhibir el crecimiento del endometrio dando como resultado el desprendimiento de un revestimiento más delgado. Los efectos adversos más frecuentes incluyen síntomas gastrointestinales, irregularidad del sangrado, acné y sensibilidad en las mamas. En cambio, los dispositivos liberadores de levonogestrel al ejercer una acción local sobre el endometrio y otorgar efectos secundarios mínimos, mejoran la menorragia y anemia en cerca del 50-60% de los casos. No obstante, se debe identificar a las mujeres con fibromas submucosos de gran tamaño, ya que el riesgo de expulsión del DIU es mayor en estas pacientes (8,9)

Moduladores selectivos de los receptores de progesterona y antiprogestágenos: Estos fármacos actúan en los receptores periféricos de progesterona (PR-A, PR-B) al provocar la apoptosis, inhibir la proliferación celular del mioma y adelgazar el endometrio. Las investigaciones con acetato de ulipristal mostraron una disminución del volumen del fibroma del 25 al 50% y un control del sangrado menstrual mayor al 90%. Por esta razón, se implementó inicialmente en Europa como terapia preoperatoria y régimen intermitente por ciclos cortos. Sin embargo, los casos de toxicidad hepática grave registrados durante las pruebas clínicas suspendieron su uso y no fue aprobada por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (5,9,10)

En cuanto a los antiprogéstágenos, la mifepristona es el compuesto más ampliamente estudiado y se ha demostrado que logra disminuir los síntomas, el volumen del leiomioma y aumentar los niveles de hemoglobina (11). Dicho efecto, es similar al obtenido con los análogos de GnRH, pero sin afectación de la densidad mineral ósea. A pesar de ello, el crecimiento endometrial debido a la acción estrogénica sin oposición puede generar hiperplasia y consecuentemente cáncer de endometrio, lo que impide su aprobación por la FDA (9).

Análogos de GnRH: En este grupo se incluyen los agonistas y antagonistas de la GnRH. Entre los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina, el acetato de leuprorelina es el que más frecuentemente se usa como tratamiento preoperatorio, generalmente de 3 a 6 meses o como terapia de transición en las mujeres en estado perimenopáusico. Su efecto consiste en una estimulación inicial de la liberación de gonadotropinas que posteriormente desencadena una regulación hipofisiaria que disminuye la producción de gonadotropinas y esteroides gonadales, suprimiendo el crecimiento del mioma. Provocan amenorrea en el 98% de las pacientes y reducen el tamaño del fibroma en un 35 al 65%, lo que favorece un abordaje quirúrgico mínimamente invasivo (5). No obstante, cuando se usan de forma aislada causan efectos secundarios hipoestrogénicos significativos que incluyen cambios de humor, sofocos, sequedad vaginal, disminución de la libido y pérdida ósea. La implementación de terapias complementarias con esteroides y no esteroides logran atenuar los efectos adversos (9). En los últimos años, se aprobó la utilización de elagolix y relugolix para el tratamiento de los fibromas uterinos, dos antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina, que al igual que los anteriores, reducen el tamaño del fibroma al inducir un estado hipoestrogénico (3).

Terapia con Elagolix:

Este fármaco provoca la supresión tanto de la hormona luteinizante como la foliculoestimulante y consecuentemente, disminuye la concentración sanguínea de las hormonas sexuales ováricas, al unirse de forma competitiva a los receptores de la GnRH. La supresión del estrógeno y la progesterona permite que el fibroma reduzca su tamaño y consecuentemente la mejoría del cuadro clínico (12,13)

En una investigación donde se incluyeron 4 ensayos aleatorizados con una población de 1949 mujeres de 323 lugares diferentes, elagolix redujo la pérdida menstrual en más del

50% en comparación con el grupo placebo, sin tener una diferencia significativa entre la terapia única y la combinada. Además, en ambos grupos el fármaco se asoció con la disminución del tamaño del fibroma y la sintomatología. Dentro de los resultados, se destacó un mayor número de pacientes que presentaron sofocos y pérdida de densidad ósea en el grupo en el que se empleó elagolix como monoterapia; efectos que se pueden mitigar al añadir estradiol y acetato de noretindrona al tratamiento (13,14)

Terapia con relugolix:

Al igual que el anterior, el relugolix se une a los receptores de GnRH que se encuentran en la hipófisis, provocando la disminución de la hormona gonadotropina que conlleva a la interrupción de la producción ovárica de estradiol y progesterona. Por lo tanto, se detiene el crecimiento del mioma y la producción de matriz extracelular que es estimulado por dichas hormonas (15).

Un estudio evidenció la disminución del sangrado menstrual abundante en un 84,3% con el uso de la terapia combinada de relugolix. Otros resultados de este tratamiento, incluyeron la mejora significativa del cuadro clínico, elevación de los niveles de hemoglobina en más del 50% de las pacientes que presentaban anemia inicialmente y la reducción del volumen del fibroma. En cuanto a los efectos adversos, los sofocos fueron los más frecuentes en este grupo (15).

Inhibidores de la aromatasa: Estos fármacos provocan un estado hipoestrogénico al inhibir la aromatización de los andrógenos a estrógenos, lo que conduce a un adelgazamiento del endometrio y a la disminución del sangrado menstrual. En una revisión de Cochrane, se concluyó que los inhibidores de la aromatasa reducen cerca del 40-50% del tamaño del fibroma y mejoran la dismenorrea, menorragia y la duración de la menstruación. Pese a ello, los estudios realizados son insuficientes para respaldar su uso en esta patología (5,9).

Alternativas no hormonales

Antinflamatorios no esteroideos: Los AINE como el ibuprofeno y el naproxeno, se han empleado en el manejo del sangrado uterino anormal y la dismenorrea. Estos compuestos inhiben la enzima ciclooxigenasa y reducen la liberación de prostaglandinas proinflamatorias. Aunque, su amplia disponibilidad y los efectos secundarios mínimos representan una ventaja, es menos efectivo que los anticonceptivos combinados,

dispositivos intrauterinos de levonogestrel y el ácido tranexámico en el control del sangrado menstrual abundante (5).

Ácido tranexámico: Es un antifibrinolítico, que bloquea de manera competitiva los sitios de unión de la lisina en el plasminógeno, evitando la degradación de la fibrina. Esto favorece los mecanismos procoagulantes, reduciendo el flujo menstrual y la sintomatología. Es una buena alternativa, en las pacientes que no pueden o no desean usar anticonceptivos hormonales o para aquellas que desean emplear un tratamiento únicamente en el momento de los síntomas. Los efectos adversos son escasos e incluyen síntomas gastrointestinales y musculoesqueléticos. Dentro de las contraindicaciones se menciona el daltonismo, antecedentes de coagulación intravascular, sangrado activo o hipersensibilidad al fármaco (5,9).

Técnicas mínimamente invasivas

Embolización de la arteria uterina: Es un procedimiento angiográfico mínimamente invasivo en el que se inyectan agentes oclusivos en una o ambas arterias uterinas para interrumpir el riego sanguíneo del útero, provocando la necrosis de los fibromas. La técnica se realiza bajo sedación y consiste en introducir un pequeño catéter a través de la arteria femoral para acceder a las arterias uterinas y embolizarlas con alcohol povilínico o microesferas de gelatina tris-acrílica (16). En comparación con la miomectomía, tiene un menor riesgo de transfusión, estancias hospitalarias cortas y pronta recuperación. Sin embargo, se ha registrado una mayor tasa de complicaciones y reingresos hospitalarios a corto plazo (16,17).

Ablación térmica volumétrica por radiofrecuencia laparoscópica: el empleo de la radiofrecuencia como energía, permite la ablación de los miomas que posteriormente se vuelven coagulativos y necróticos, siendo reabsorbidos por los tejidos circundantes. Esta técnica implica ventajas valiosas como la identificación de más fibromas mediante el ultrasonido laparoscópico, además, debido a que emplea la energía para coagular los miomas la pérdida de sangre es menor, las lesiones son mínimas y no requieren hospitalización posterior. Las investigaciones han demostrado una mejoría notable en la sintomatología y una reducción del volumen del leiomioma hasta en un 77% en un periodo de 6 meses. Sin embargo, al ser un procedimiento en auge, se necesitan más estudios que sustenten su efectividad en mujeres que desean conservar su fertilidad (5,18)

Ablación o resección endometrial: Son técnicas histeroscópicas mínimamente invasivas para el manejo del sangrado menstrual abundante, que consisten en la destrucción o extirpación del endometrio a través del empleo de radiofrecuencia o crioterapia. Se considera una técnica adecuada en las mujeres premenopáusicas con paridad satisfecha y está contraindicado en pacientes que desean un embarazo a futuro, que presentan infecciones pélvicas activas, cáncer endometrial o alteraciones anatómicas uterinas (5). Un estudio Cochrane reveló que tanto la ablación como la resección del endometrio muestran una mejoría del sangrado uterino anormal en el 95% de los casos. Además, existe un riesgo relativamente bajo de requerir cirugía adicional por fracaso de tratamiento (19).

Ultrasonido guiado por resonancia magnética: Esta alternativa terapéutica emplea ondas de ultrasonido transabdominales de alta intensidad; que provocan necrosis coagulativa y regresión del mioma. A pesar de ser un procedimiento mínimamente invasivo con un bajo índice de complicaciones, el uso de resonancia magnética como guía impide su aplicación en pacientes con marcapasos. Otras contraindicaciones incluyen la presencia de cinco o más fibromas, el hallazgo de miomas pedunculados o aquellos con un volumen mayor a 10 cm, el estado postmenopáusico y la adenomiosis severa, tampoco se recomienda realizar el procedimiento en mujeres con antecedente de cirugías abdominales o pélvicas extensas y aquellas con cicatrices que dificulten el paso del haz de ultrasonido al área deseada (5) Según Ferrario et al. existe una mejoría de los síntomas en el 70-80% de los casos, principalmente en la reducción de volumen del leiomioma (20).

Miomectomía: Esta alternativa consiste en extirpar los fibromas y conservar el útero, permite una mejoría de los síntomas en el 80% de los casos y tiene una tasa de recurrencia del 27% después de la cirugía de un solo fibroma y alrededor del 50% después de la extracción de múltiples fibromas. Las complicaciones son poco frecuentes, siendo la pérdida sanguínea significativa la de mayor incidencia. Constituye la primera opción en pacientes con síntomas compresivos como polaquiuria, estreñimiento, obstrucción urinaria, la compresión venosa y pélvica asociados con el volumen de la masa. En cambio, cuando el cuadro clínico se caracteriza por sangrado abundante o prolongado, generalmente se emplea posterior a la terapia farmacológica hormonal. Por otra parte, los fibromas asintomáticos tienen indicación quirúrgica cuando son submucosos y su tamaño es superior a 3 cm. En cuanto a las distintas modalidades, la miomectomía

histeroscópica se prefiere en los fibromas submucosos tipo 0 o tipo 1, la miomectomía laparoscópica en el caso de los fibromas intramurales y subserosos pedunculados, así como miomas anteriores o fúndicos en ubicación. Mientras que, la miomectomía abdominal abierta se recomienda en caso de fibromas numerosos y de gran volumen (5,7)

Histerectomía: la histerectomía representa el único tratamiento definitivo para esta patología y se considera como última opción en aquellas pacientes con síntomas persistentes y que no desean un futuro embarazo. Varios estudios han reportado una mejoría significativa de la calidad de vida y la sintomatología. Se recomienda realizar histerectomías vaginales y laparoscópicas siempre que sea posible ya que se asocian con una recuperación rápida y una baja tasa de complicaciones y reintervenciones. Es importante informar acerca de procedimientos menos invasivos y conservadores del útero siempre que sea posible, ya que implican menos riesgo para la paciente (3,17).

CONCLUSIONES

El tratamiento de leiomioma uterino debe ser individualizado en todos los casos. Los esquemas medico farmacológicos son el pilar terapéutico en las mujeres que desean preservar la fertilidad y una alternativa provisional que permite controlar el tamaño del fibroma y la sintomatología en pacientes en las que se ha programado una cirugía. Entre las múltiples opciones, investigaciones recientes destacan que los antagonistas contemporáneos de la GnRH serían el régimen más acertado en base a la eficacia y efectos adversos documentados.

La miomectomía en sus diferentes modalidades continúa siendo el tratamiento más frecuente, aplicable en distintos escenarios clínicos, constituyendo la primera línea de tratamiento en fibromas con síntomas compresivos y una segunda opción, posterior a la terapia hormonal ante sintomatología hemorrágica. También, es útil en casos asintomáticos con evidencia de fibromas submucosos y diámetro superior a 3cm.

En lo posible se debe dar a conocer procedimientos mínimamente invasivos que permitan conservar el útero, siendo la histerectomía el último escalón a implementar. Sin embargo, la aplicación de técnicas menos invasivas se ve limitada por la disponibilidad de las mismas, el costo y la necesidad de reintervención o cirugía posterior.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ulin M, Ali M, Chaudhry ZT, Al-Hendy A, Yang Q. Uterine Fibroids in Menopause and Perimenopause. *Menopause* [Internet]. 2020 [cited 2022 Feb 1];27(2):238. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6994343/>
2. Sohn GS, Cho SH, Kim YM, Cho CH, Kim MR, Lee SR. Current medical treatment of uterine fibroids. *Obstet Gynecol Sci* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2022 Sep 19];61(2):192–201. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29564309/>
3. Stewart EA, Barbieri RL. Uterine fibroids (leiomyomas): Treatment overview - UpToDate. *UpToDate* [Internet]. 2020 Oct 13 [cited 2023 Jan 18]; Available from: <https://www.uptodate.com/contents/uterine-fibroids-leiomyomas-treatment-overview>
4. Sánchez M, Zamora B. Validez del diagnóstico clínico e imagenológico comparado con el resultado histopatológico de pacientes premenopáusicas con miomatosis uterina, sometidas a histerectomía con abordaje abdominal o vaginal en dos hospitales de segundo nivel de la ciudad de Quito, desde enero del 2014 a enero del 2019. [Internet]. [Quito]: Pontificia Universidad Católica del Ecuador; 2019 [cited 2022 Apr 11]. Available from: <http://repositorio.puce.edu.ec/bitstream/handle/22000/16771/TESIS%20final.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
5. Giuliani E, As-Sanie S, Marsh EE. Epidemiology and management of uterine fibroids. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2022 Apr 23];149(1):3–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijgo.13102>
6. Uimari O, Subramaniam KS, Vollenhoven B, Tapmeier TT. Uterine Fibroids (Leiomyomata) and Heavy Menstrual Bleeding. *Frontiers in Reproductive Health* [Internet]. 2022 Mar 4 [cited 2022 Sep 19];0:13. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/frph.2022.818243/full#:~:text=In%20~30%25%20of%20patients%2C,as%20the%20most%20radical%20solution.>
7. Dolmans MM, Donnez J, Fellah L. Uterine fibroid management: Today and tomorrow. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* [Internet]. 2019 Jul 1

-
- [cited 2022 Jun 21];45(7):1222–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jog.14002>
8. Donnez J. Uterine Fibroids and Progestogen Treatment: Lack of Evidence of Its Efficacy: A Review. *Journal of Clinical Medicine* 2020, Vol 9, Page 3948 [Internet]. 2020 Dec 5 [cited 2022 Sep 4];9(12):3948. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/12/3948/htm>
 9. Lewis TD, Malik M, Britten J, San Pablo AMA, Catherino WH. A Comprehensive Review of the Pharmacologic Management of Uterine Leiomyoma. *Biomed Res Int* [Internet]. 2018 [cited 2022 Apr 22];2018. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5893007/>
 10. Farris M, Bastianelli C, Rosato E, Brosens I, Benagiano G. Uterine fibroids: An update on current and emerging medical treatment options [Internet]. Vol. 15, *Therapeutics and Clinical Risk Management*. Italy: PubMed; 2019 [cited 2023 Aug 19]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6350833/>
 11. Shaikh N, Mehra R, Goel P, Kaur R. Mifepristone in Fibroids: Comparative Study of Safety and Efficacy of Biweekly Dosage Vs Daily Dosage Schedule. *J Midlife Health* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2022 Sep 4];12(1):39–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34188425/>
 12. Simon JA, Al-Hendy A, Archer DF, Barnhart KT, Bradley LD, Carr BR, et al. Elagolix Treatment for Up to 12 Months in Women With Heavy Menstrual Bleeding and Uterine Leiomyomas. *Obstetrics and gynecology* [Internet]. 2020 [cited 2022 Aug 19];135(6). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7253187/#:~:text=In%20women%20who%20received%20up,from%20baseline%20to%20final%20month.>
 13. Muhammad J, Yusof Y, Ahmad I, Norhayati MN. Elagolix treatment in women with heavy menstrual bleeding associated with uterine fibroid: a systematic review and meta-analysis. *BMC Womens Health* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2022 Sep 4];22(1):1–21. Available from: <https://bmcwomenshealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12905-022-01596-2>
 14. Schlaff WD, Ackerman RT, Al-Hendy A, Archer DF, Barnhart KT, Bradley LD, et al. Elagolix for Heavy Menstrual Bleeding in Women with Uterine Fibroids. *New*

-
- England Journal of Medicine [Internet]. 2020 Jan 23 [cited 2022 Aug 23];382(4):328–40. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1904351>
15. Al-Hendy A, Lukes AS, Poindexter AN, Venturella R, Villarroel C, Critchley HOD, et al. Treatment of Uterine Fibroid Symptoms with Relugolix Combination Therapy. New England Journal of Medicine [Internet]. 2021 Feb 18 [cited 2022 Aug 24];384(7):630–42. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2008283>
 16. Keung JJ, Spies JB, Caridi TM. Uterine artery embolization: A review of current concepts. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2022 Apr 25];46:66–73. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1521693417301360?via%3Dihub>
 17. Manyonda I, Belli AM, Lumsden MA, Moss J, McKinnon W, Middleton LJ, et al. Uterine-Artery Embolization or Myomectomy for Uterine Fibroids. New England Journal of Medicine [Internet]. 2020 [cited 2022 Aug 19];383(5). Available from: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1914735?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
 18. Wang Y, Zhang S, Li C, Li B, Ouyang L. Minimally invasive surgery for uterine fibroids. Ginekol Pol [Internet]. 2020 [cited 2022 Jun 21];91(3):149–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32266956/>
 19. Bofill Rodriguez M, Lethaby A, Fergusson RJ. Endometrial resection and ablation versus hysterectomy for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2021 Feb 23 [cited 2022 Jul 29];2021(2). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8095059/>
 20. Ferrario L, Garagiola E, Gerardi C, Bellavia G, Colombo S, Ticca C, et al. Innovative and conventional “conservative” technologies for the treatment of uterine fibroids in Italy: a multidimensional assessment. Health Econ Rev [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2022 Aug 20];12(1):1–10. Available from: <https://healtheconomicsreview.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13561-022-00367-x>