

**Título: Traducción y comentarios sobre el artículo “The effect of  $\leq 6$  cm sized noncavity-distorting intramural fibroids on in vitro fertilization outcomes: a systematic review and meta-analysis ”**

El efecto de los miomas intramurales  $\leq$  de 6 cm que no deforman la cavidad uterina sobre los resultados de la fecundación in vitro: revisión sistemática y meta-análisis

Nombre revisor: Carlos Valdera Simbrón. Fundación Jiménez Díaz.

**1. - Artículo Original:**

Erden M, Uyanik E, Polat M, Ozbek IY, Yarali H, Mumusoglu S. The effect of  $\leq 6$  cm sized noncavity-distorting intramural fibroids on in vitro fertilization outcomes: a systematic review and meta-analysis. Fertil Steril. 2023 Feb 21:S0015-0282(23)00146-2. doi: 10.1016/j.fertnstert.2023.02.018. Epub ahead of print. PMID: 36813123.

**2.- Resumen del Artículo:**

**2.1 Introducción:**

Con una prevalencia del 40% en edad reproductiva los miomas son los tumores benignos más frecuentes.

Existen estudios de baja calidad que sugieren un efecto negativo en la fecundidad natural de la mujer, sin embargo, estos estudios tienen muchas limitaciones siendo la edad el principal factor de confusión.

Los miomas submucosos se han relacionado con mayores tasas de abortos y menores tasas de recién nacido vivo (RNV), mientras que los miomas subserosos parecen no afectar el pronóstico reproductivo de la mujer. Respecto a los miomas intramurales sin afectación de la cavidad uterina, el debate aún continúa ya que los estudios muestran resultados conflictivos.

Se ha postulado que el efecto deletéreo de los miomas intramurales se debía a un efecto mecánico pero los últimos estudios muestran que podría estar afectada la receptividad endometrial por una disminución en la expresión de ciertos factores cruciales para la implantación como el HOXA10, glicodelina, factor inhibidor de leucemia, E-caderina, metaloproteinasas, factor transformante  $\beta 3$ . Además, la

contractibilidad aumentada en presencia de estos miomas también podría estar relacionada con una disminución en la implantación de blastocistos.

A día de hoy no hay consenso para definir un mioma como pequeño, algunos autores los definen como un mioma menor de 6, otros de 4 y otros de 2cm.

A diferencia de otros estudios, este meta-análisis tiene en cuenta el tamaño, la localización y el número de miomas y compara su efecto sobre los resultados reproductivo de mujeres en tratamiento de FIV con controles pareados por edad sin presencia de miomas.

## **2.2 Metodología:**

Se trata de una revisión sistemática y metaanálisis. La búsqueda se realizó en 4 bases de datos (Pubmed, Embase y Global Health y Cochrane, y abarco desde el inicio de la base de datos hasta el 1 de julio del 2022. En el grupo estudio se utilizo la clasificación de miomas de la FIGO.

Los artículos fueron revisados por 2 investigadores independientemente y si había dudas sobre incluir o no un estudio, se recurrió a un tercero.

Criterios de inclusión:

- Transferencia de embriones FIV con ovocitos autólogos.
- Presencia de miomas intramurales  $\leq 6$  cm que no distorsionan la cavidad.
- Un control grupo emparejado por edad femenina
- Informar RNV, tasa de aborto, tasas de embarazo clínico (CPR) o tasas de implantación (IR) como medidas de resultado.

Criterios de exclusión fueron:

- Miomas subserosos
- Presencia de patologías que distorsionen la cavidad (fibroma submucoso, pólipos, tabique y sinequia) en el estudio o grupos de control;
- Antecedentes de miomectomía previa.

Los objetivos primarios estudiados fueron:

- Tasa de recién nacido vivo por paciente (solo se incluyó una transferencia en fresco por paciente)

Los objetivos secundarios fueron:

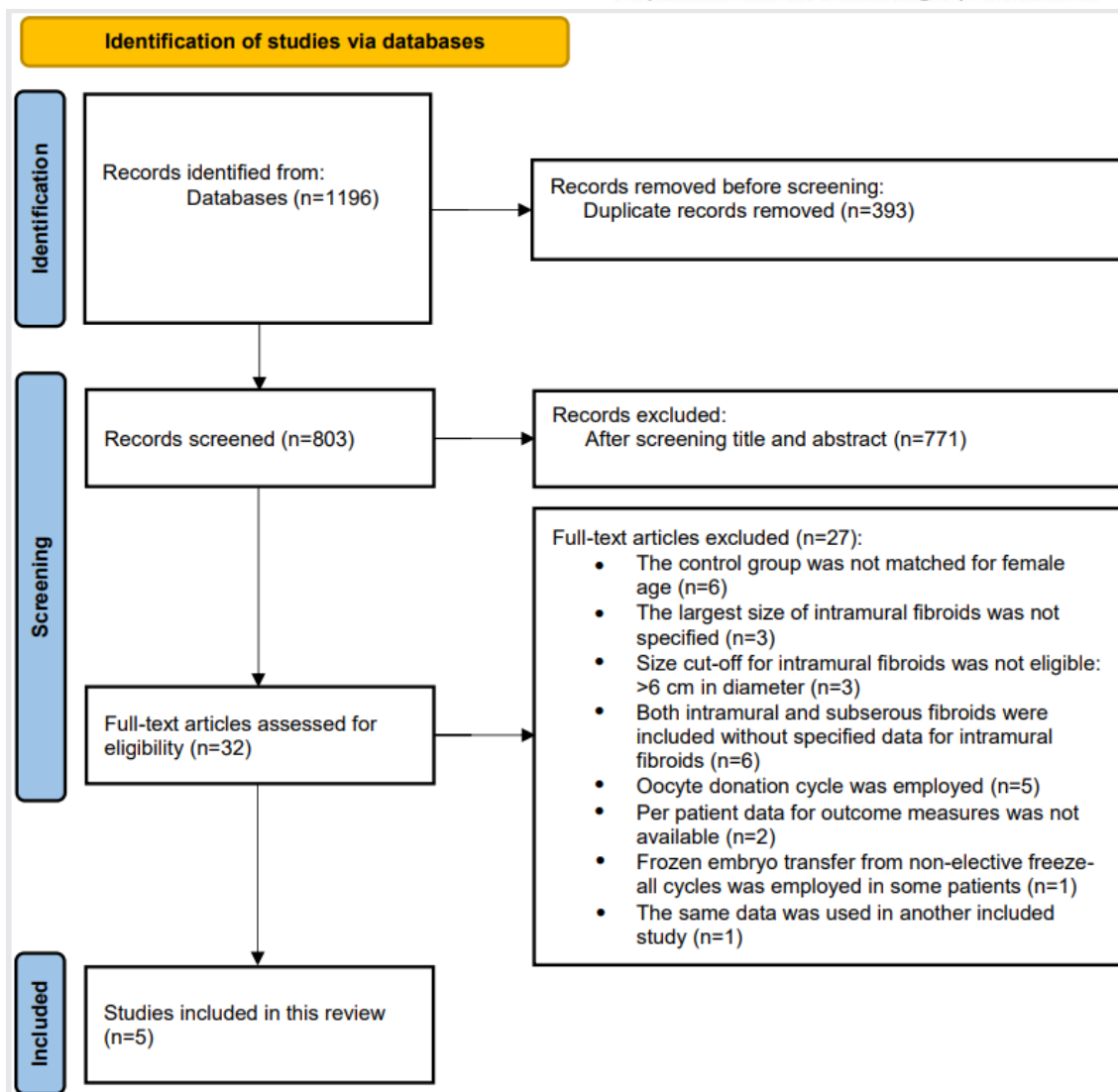
- Tasa de abortos
- Tasa de embarazo clínico
- Tasa de implantación

Con respecto al tamaño de los miomas intramurales que no distorsionan la cavidad, se utilizaron los puntos de corte de  $\leq 6$  cm,  $\leq 4$  cm y  $\leq 2$  cm ya que estos puntos de corte arbitrarios se han empleado en los estudios disponibles que se incluyeron en la revisión sistemática actual.

Se realizó un análisis de subgrupos solo para miomas tipo 3 FIGO.

Con respecto al número de miomas, se intentó un análisis de subgrupos para comparar miomas múltiples versus únicos o ningún mioma, pero dicho análisis no se pudo realizar debido a la falta de estudios disponibles que cumplieran los criterios de inclusión.

### **2.3 Resultados:**



Se incluyeron finalmente 5 estudios con 1912 mujeres (520 en el grupo con miomas y 1392 el grupo pareado por edad) en el análisis cualitativo y cuantitativo. De los estudios incluidos 3 fueron retrospectivos y 2 prospectivos.

### **Efecto de los miomas intramurales que no distorsionan la cavidad endometrial según su tamaño:**

#### **Miomas $\leq 6$ cm**

Comparado con aquellas que no tienen miomas:

- Menor tasa de RNV  
(OR: 0.48, 95% CI: 0.36–0.65,  $I^2=0$ ;  $P<0,001$ ; 3 estudios; evidencia de certeza baja).
- Tasa similar de abortos  
(OR: 1.57, 95% CI: 0.98–2.50,  $I^2=0$ ; 5 estudios; evidencia de certeza muy baja).
- Menor tasa de gestación clínica

(OR: 0.64, 95% CI: 0.49–0.84,  $I^2=27\%$ ;  $P=0,001$ ; 5 estudios; evidencia de certeza muy baja).

- Menor tasa de implantación  
(OR: 0.66, 95% CI: 0.48–0.90,  $I^2=60\%$ ;  $P=0,008$ ; 4 estudios; evidencia de certeza muy baja)

### **Miomas $\leq 4$ cm**

Comparado con aquellas que no tienen miomas:

- Menor tasa de RNV  
(OR: 0.57, 95% CI: 0.36–0.90,  $I^2=24\%$ ;  $P<0,02$ ; 3 estudios; evidencia de certeza baja).
- Tasa similar de abortos  
(OR: 1.65, 95% CI: 0.43–6.32,  $I^2=63\%$ ; 2 estudios; evidencia de certeza muy baja).
- Menor tasa de gestación clínica  
(OR: 0.64, 95% CI: 0.43–0.94  $I^2=0$ ,  $P=0,02$ ; 2 estudios; evidencia de certeza baja).
- Menor tasa de implantación  
(OR: 0.65, 95% CI: 0.45–0.95  $I^2=31\%$ ,  $P=0,03$ ; 2 estudios; evidencia de certeza muy baja)

### **Miomas $\leq 2$ cm**

Comparado con aquellas que no tienen miomas:

- Tasa similar de RNV  
Solo 1 estudio (OR: 0.74, 95% CI: 0.40–1.36)
- Tasa similar de abortos  
Solo un estudio (OR:0.82, 95% CI: 0.25–2.71)
- Tasa similar de gestación clínica  
Solo un estudio (OR: 0.66, 95% CI: 0.37–1.19)
- Tasa similar de implantación  
Solo un estudio (OR: 0.82, 95% CI: 0.50–1.35)

### **Efecto de los miomas intramurales tipo 3 FIGO:**

Comparado con aquellas que no tienen miomas:

- Menor tasa de RNV  
(OR: 0.49, 95% CI: 0.34–0.70,  $I^2=0$ ,  $P<.001$ ; 2 estudios, evidencia de certeza baja).
- Tasa similar de abortos  
(OR: 1.29, 95% CI: 0.69–2.42,  $I^2=0$ ; 2 estudios; evidencia de certeza muy baja).
- Menor tasa de gestación clínica  
(OR: 0.50, 95% CI:0.36–0.69,  $I^2=0$ ,  $P<.001$ ; 2 estudios; evidencia de certeza muy baja)
- Menor tasa de implantación

(OR: 0.57, 95% CI: 0.43–0.74,  $I^2=0$ ,  $P<.001$ ; 2 estudios; evidencia de certeza muy baja)

Se realizó un análisis de sensibilidad en el que se mantuvieron los hallazgos encontrados para la tasa de RNV, embarazo clínico y de implantación. El único hallazgo que se modificó fue para la tasa de abortos en miomas  $\leq 6$  cm. En contraste con lo encontrado previamente se evidenció una mayor tasa de abortos en estas pacientes comparado aquellas que no presentaban miomas (OR: 1.61, 95% CI: 1.00–2.62,  $I^2=0$ ;  $P=0,05$ ; 4 estudios).

### **Conclusiones:**

Este meta-análisis encuentra una menor tasa de RNV en mujeres que realizan FIV y tienen miomas intramurales de entre 2 a 6 cm que no deforman la cavidad. Al parecer esta disminución se debe mas a una menor tasa de implantación más que a un aumento en la tasa de abortos, aunque la certeza de estos hallazgos es baja.

También encuentra que los miomas tipo 3 de la FIGO de entre 2 y 6 cm se asocian a una disminución de las tasas de RNV.

### **Limitaciones:**

- Probable sesgo de publicación ya que solo se incluyeron estudios observacionales.

### **3.- Comentario:**

El debate sobre el efecto de los miomas intramurales sin componente submucoso esta aún lejos de resolverse, pero cada vez más la evidencia parece decantarse por el hecho de que si afectan negativamente los resultados reproductivos, al menos en pacientes que realizan FIV. Al parecer este efecto negativo puede estar influenciado por el tamaño y por la cercanía a la cavidad endometrial teniendo mayor impacto los miomas tipo 3.

Con la evidencia actual, habría al menos que valorar la miomectomía en aquellas mujeres en las que no se consigue una gestación evolutiva tras técnicas de reproducción asistida sin una causa evidente y con miomas intramurales  $>$  de 2 cm, aunque estos no distorsionen la cavidad.

