

## Epidemiología de los fibromas uterinos: una revisión sistemática

Artículo de la autoría de:

- Elizabeth A. Stewart, de la División de Endocrinología Reproductiva e Infertilidad, Departamentos de Obstetricia y Ginecología y Cirugía, Mayo Clinic, 200 First Street SW, Rochester, Minnesota, 55905, EE.UU.
- Charlotte Cookson y Ruth A. Gandolfo, de Oxford PharmaGenesis, Tubney Warren Granero, Tubney, Oxford, OX13 5QJ, Reino Unido.
- Renate Schulze-Rath de Epidemiología, Bayer AG, Muellerstraße 178, 13353 Berlin, Alemania.

Con derechos de autor reservados.

### Abstracto

Los fibromas uterinos (FU) son la neoplasia más común que afecta a las mujeres que puede causar una morbilidad significativa y puede afectar adversamente la fertilidad.

**OBJETIVOS:** Examinar la epidemiología de la UF y evaluar las fortalezas relativas de factores de riesgo.

**ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA:** MEDLINE y Embase fueron buscados para estudios publicados en inglés entre enero de 1995 y abril de 2015.

**CRITERIOS DE SELECCIÓN:** Publicaciones que reportan datos relevantes de registros y otros estudios observacionales con más de 1000 pacientes y estudios de un solo centro con más de 100 pacientes fueron seleccionados.

**Recopilación y análisis de datos:** Datos sobre la incidencia de UF, prevalencia y riesgo asociado factores se extrajeron de 60 publicaciones.

**RESULTADOS PRINCIPALES:** Se registraron amplias variaciones en la incidencia de UF (217-3745 casos por 100 000 mujeres-años) y prevalencia (4,5-68,6%), dependiendo de las poblaciones del estudio y del diagnóstico métodos. La raza negra fue el único factor que fue recurrentemente reportado para aumentar el riesgo de UF, por 2-3 veces comparado con la raza blanca. Otros once factores afectaron el riesgo de UF a una magnitud similar o mayor que la raza. Edad, estado premenopáusico, hipertensión, antecedentes familiares, tiempo desde el último nacimiento, y el aditivo alimentario y el consumo de leche de soja incrementaron el riesgo de UF; uso de la oralidad anticonceptivos o el acetato de medroxiprogesterona anticonceptivo inyectable, fumar en mujeres con bajo índice de masa corporal y la paridad redujo el riesgo de UF.

**CONCLUSIONES:** Se identificaron doce factores de riesgo que juegan un papel importante en la UF epidemiología. El factor de riesgo de UF con la evidencia más fuerte es la raza negra. Alta calidad se necesitan datos observacionales prospectivos para mejorar nuestra comprensión de la epidemiología de la UF, y por lo tanto su etiología y manejo óptimo.

**Palabras clave:** Fibromas uterinos, leiomioma, epidemiología, incidencia, prevalencia, factores de riesgo, raza.

**Resumen de Tweetable:** Los fibromas uterinos ocurren en alrededor del 70% de las mujeres. La raza negra y otros 11 factores afectan al fibroma uterino riesgo.

## Introducción

Los fibromas uterinos (UF), también conocidos como leiomiomas uterinos, son neoplasmas benignos del músculo liso del útero que afecta a las mujeres en edad reproductiva.<sup>1-3</sup> Pueden ser asintomáticos o causar un rango de severos y crónicos. El síntoma de presentación más común es el sangrado menstrual abundante, que puede conducir a la anemia, y la fatiga y períodos dolorosos.<sup>4-9</sup> Otros síntomas de la UF incluyen no cíclicos dolor, protuberancia abdominal, coito doloroso o presión pélvica, y vejiga o intestino disfunción que provoca incontinencia urinaria o retención, dolor o estreñimiento. <sup>4-10</sup>

Las UF también pueden ser asociada a problemas reproductivos como la alteración de la fertilidad, las complicaciones pérdida y resultados obstétricos adversos.<sup>11-18</sup> Las UF son una de las principales causas de hospitalizaciones por gynecological y son la razón más frecuente para la histerectomía en los EEUU.<sup>19-24</sup>

Las UF son la neoplasia más común que afecta a las mujeres y se ha postulado que ocurren en más del 70% de las mujeres por el inicio de la menopausia.<sup>25-27</sup> Se estima que son clínicamente evidentes en 25% de las mujeres en edad reproductiva y causan síntomas suficientemente graves en las mujeres con UFs para requerir tratamiento <sup>4,28,29</sup> Sin embargo, es probable que la frecuencia de la afección sea subestimado porque en muchas mujeres es asintomático, o los síntomas se desarrollan insidiosamente, y por lo tanto sigue sin diagnosticarse.<sup>30,31</sup> El alcance desconocido y el impacto de las UF no detectadas sesgaban la datos epidemiológicos y evidencias sobre factores asociados para reflejar una enfermedad grave.

Aunque muchos estudios sobre la epidemiología y de UFs, los reportes de incidencia y prevalencia de UFs varían ampliamente dependiendo del método de diagnóstico y de las poblaciones estudiadas; por ejemplo, las estimaciones de la incidencia de UF oscilan entre el 5,4 y el 77% de las mujeres con edad productiva <sup>2,33-38</sup>. Además, se han asociado muchos factores de riesgo diferentes con el desarrollo de las UF, incluidos los factores biológicos, demográficos, reproductivos y de estilo de vida <sup>26</sup>.

La verdadera incidencia y prevalencia de las UF, y por lo tanto su impacto global sobre la salud de las mujeres, y el papel de los factores de riesgo putativos, por lo tanto, son actualmente desconocidos. Este estudio es la primera revisión sistemática de la epidemiología de UFs. Los objetivos de esta revisión son estudiar de manera exhaustiva los datos epidemiológicos de las UF para describir su incidencia y prevalencia y examinar las tendencias en la epidemiología de las UF según la región. Además, hemos evaluado la importancia de los numerosos factores de riesgo que se han asociado con la condición para identificar los factores clave que influyen en su ocurrencia. Métodos Una búsqueda sistemática se llevó a cabo de acuerdo con la Preferred Reporting Items para SystematicReviews y Meta-Analysis (PRISMA) declaración.<sup>42</sup>

Se realizaron búsquedas en MEDLINE y Embase para identificar estudios relacionados con la epidemiología de las UF, sin seleccionar para UFs sintomáticas o asintomáticas, publicadas en inglés entre el 1 de enero de 1995 y el 22 de abril de 2015 (Figura S1). Elegido porque los avances en las técnicas de diagnóstico desde mediados de la década de 1990 han afectado la tasa de diagnóstico de la UF. La mayoría de los estudios sobre epidemiología de la UF publicados antes de mediados de los años noventa se basaron en el diagnóstico por examen patológico de muestras quirúrgicas<sup>30</sup>. Estos datos más

antiguos representan la población de pacientes altamente seleccionados que requirieron histerectomía y que sólo pueden constituir entre el 10 y el 30% UFs.<sup>43,44</sup>

El desarrollo y uso generalizado de la ultrasonografía para la detección de la UF desde mediados de la década de 1990 ha ampliado los datos epidemiológicos sobre los UFs para representar una población más amplia. Después de la eliminación de los duplicados, todas las referencias fueron seleccionadas y categorizadas manualmente. Por razones de coherencia, una persona tomó las decisiones finales para la selección de los manuscritos y la extracción de datos. Se realizó un datacheck final antes del análisis de los datos. Se aplicaron los umbrales de tamaño de población de estudio (N > 1000 para registros y 'otros estudios observacionales', N > 100 para estudios de un solo centro) para asegurar la inclusión de estudios más amplios solamente.

Se excluyeron los trabajos que no presentaron datos sobre la incidencia o prevalencia de UFs o factores de riesgo para UFs, estudios epidemiológicos enfocados en otras enfermedades o poblaciones específicas de pacientes, ensayos controlados aleatorios, estudios en animales e in vitro, estudios de casos, revisión, editoriales y cartas. Los estudios de genética relacionados con el riesgo de UF estaban fuera del alcance de la revisión actual y también fueron excluidos. Las publicaciones recuperadas se dividieron en cinco categorías: registros, estudios de un solo centro, otros estudios observacionales (como investigaciones basadas en la comunidad realizadas en más de un centro), estudios de histerectomía y estudios de embarazo. Los estudios de histerectomía y los estudios de embarazo se excluyeron del análisis en esta etapa, ya que se basan en poblaciones enriquecidas que están sujetas a investigaciones clínicas intensivas (es decir, examen patológico y ultrasonidos frecuentes, respectivamente), lo que añadiría sesgo en el diagnóstico de la UF ya que no son representativos de la población en general.

Evaluamos el estudio y la calidad de los informes de cada estudio utilizando la lista de comprobación STROBE, 45 y también evaluamos el riesgo de sesgo de recuperación, selección y detección en cada estudio.

Para cada estudio, se extrajeron datos sobre: período de estudio; tipo de estudio (por ejemplo, prospectivo o retrospectivo), grupo de pacientes (por ejemplo, hospitalizado o basado en la comunidad); edad de la población total, edad de UF población; carrera; cómo se confirmaron los casos; prevalencia de UFs; incidencia de UFs; los factores de riesgo para las UFs reportadas como riesgos relativos (RRs), odds ratios (ORs) o índices de tasas de incidencia (IRR) con intervalos de confianza del 95%. Como un gran número de factores de riesgo individuales fueron examinados en todos los estudios, presentamos datos de factores de riesgo sólo cuando al menos una categoría fue estadísticamente significativa (Tabla S1). Para los factores de riesgo que fueron estratificados por intervalos (por ejemplo, años de uso de anticonceptivos orales en Marshall et al., 1998<sup>46</sup>) sólo se incluyen los intervalos significativos con  $P_{trend} < 0,05$  (Tabla S1). Debido a la heterogeneidad de los datos extraídos (por ejemplo, en las medidas de riesgo informadas y los métodos de diagnóstico utilizados), no fue posible realizar un metanálisis.

**Resultados:** Después de la selección manual de títulos y resúmenes, quedaron 82 publicaciones. Después de la selección del texto completo, se incluyeron 60 publicaciones (16 estudios de un solo centro, 37 estudios de registro [incluidos 16 informes sobre el Estudio de la Salud de las Mujeres Negras y nueve sobre el Estudio de Salud de las Enfermeras II] y siete "otros estudios observacionales").

La información sobre las 60 publicaciones de las cuales se extrajeron los datos se presenta en la Tabla S1. Hay una considerable diversidad entre los estudios seleccionados, incluyendo el tipo de investigación (por ejemplo, estudios de cohortes prospectivos, estudios de casos y controles), el diseño del estudio y las poblaciones analizadas (p.ej. autoinforme, exámenes pélvicos, ultrasonido o cirugía), definiciones de grupos de comparación, medidas de riesgo (por ejemplo, razones de tasa de incidencia, odds ratios o riesgos relativos) y métodos estadísticos utilizados.

Aunque en nuestra investigación no se excluyeron los estudios sobre FF asintomáticas, sólo un estudio se centró en mujeres sin síntomas de UF o diagnóstico previo de UF.<sup>47</sup> En más de la mitad de los estudios (52%; 31/60), los diagnósticos preexistentes de UF se registraron sin diagnóstico historia, y presumiblemente UFs eran primariamente sintomáticas en estos casos. En un tercio de los estudios ( $\geq 35\%$ ;  $\geq 21/60$ ), el estudio fue mixto, consistente tanto en participantes con FF sintomática como en aquellos con FU asintomática.

La calidad del estudio y la calidad de la información fueron buenas en la mayoría (80%; 48 / 60) de las publicaciones incluidas, definidas como cumpliendo 19 o más de las 22 declaraciones en la lista de verificación STROBE (Tabla S3).<sup>45</sup> Esto incluyó todos los estudios de registro y seis de los siete 'otros estudios observacionales', pero menos de un tercio (31 %) / 5/16) de los estudios de un solo centro. Más de la mitad de los estudios (60%; 36/60) se basaron en el autoinforme y, por lo tanto, pueden haber estado sujetos a sesgo de memoria.

El sesgo de selección estuvo presente en la mayoría de los estudios incluidos, seleccionándose al azar las poblaciones de estudio en sólo cinco estudios. En más de la mitad de los estudios (58%; 35/60), los participantes se seleccionaron por sí mismos (por ejemplo, los encuestados) y fueron pacientes ginecológicos en casi un tercio de los estudios (30%; 18/60). En el 20% (12/60) de los estudios se utilizó el método menos específico de la pelvixaminación y se utilizaron métodos más fiables, como la ultrasonografía, la cirugía o la resonancia magnética, en el 66% (40/60) de los estudios (Tabla S3). Incidencia de fibromas uterinos La evaluación de la incidencia o prevalencia de UF no fue el objetivo primario de la mayoría de los estudios incluidos, pero se informó en 51 de ellos. Los datos sobre la incidencia de UF notificados en grandes estudios de registro en los Estados Unidos (N, 9910-1 795 473, mediana, 42 098) oscilaron ampliamente, de 217 casos por 100 000 mujeres-año en el California Teachers Study a 3745 casos por 100 000 mujeres- (Figura 1A).<sup>44,48-70</sup> La incidencia reportada en el estudio BlackWomen's Health Study, en el cual todos los participantes eran negros, era consistentemente mayor que la del California Teachers Study y el Nurses' Health Study II (845-1348 casos por 100 000 mujeres), en los que el 3% y el 1% de los participantes eran negros respectivamente.<sup>44,48-70</sup> En el Nurses' Health Study II la incidencia de UF entre mujeres hispanas, asiáticas y blancas fue similar, pero la incidencia en mujeres negras fue aproximadamente tres veces mayor que en las otras poblaciones (Figura 1B).<sup>44</sup> Este patrón permaneció sin cambios por el método de diagnóstico de UF. Cabe señalar, sin embargo, que el 95% de las 95 061 mujeres incluidas en este estudio eran blancas. En los estudios que informaron las incidencias más bajas, los diagnósticos de UF se basaron en el autoinforme o se confirmaron mediante cirugía.<sup>48,71,72</sup>

La mayoría de los estudios , que informaron una amplia gama de incidencias de 845 a 3745 casos por 100 000 mujeres-años, se basaron en auto-reporte de un diagnóstico médico después de ultrasonido o histerectomía.<sup>50,66</sup> La incidencia de UF fue reportada como mayor cuando el examen pélvico fue incluido como un diagnóstico que cuando sólo se utilizó ultrasonido o histerectomía (Figura 1A, B). Esta mayor incidencia es, sin embargo, probable que sea una sobreestimación que refleja la falta de diagnóstico especificidad del examen pélvico.

**Prevalencia de fibromas uterinos:** La prevalencia de UF varió ampliamente entre los estudios, de 4,5% a 68,6% (Figura 2) .<sup>9,73</sup> Studypopulation características los factores relacionados con la metodología del estudio, incluido el tipo de investigación (registro, estudio de un solo centro u otro estudio de observación) y el tiempo de seguimiento no influyeron de manera La fuente de datos clínicos (por ejemplo, revisión de expediente médico, detección o autoinforme) y el método de diagnóstico utilizado (por ejemplo, ecografía o histología) tampoco mostraron un claro impacto en la prevalencia. Los análisis del Estudio de Salud de las Enfermeras II y del Estudio de Salud de las Mujeres Negras mostraron que la inclusión de la pelvixaminación como un método de diagnóstico además del ultrasonido o la histerectomía puede aumentar la incidencia de UFs comparado con ultrasonido o histerectomía sola (Figura 1A) .<sup>44,62</sup>

**Factores de riesgo para el desarrollo de fibroides uterinos:** En total, más de 30 amplias categorías de factor de riesgo para UFs fueron examinados a través de los estudios (Tabla S2). La raza negra fue el único factor que se demostró estar constantemente asociado con un mayor riesgo de UFs en estudios prospectivos de registro de cohortes. El riesgo relativo ajustado multivariante o odds ratio de UF asociados con la raza negra en comparación con la raza blanca se informó en cuatro estudios de registro. En todos los cuatro estudios, se encontró que las mujeres negras tenían un riesgo 2-3 veces mayor de desarrollar UF que las blancas (Figura 3A, Tabla 1); <sup>27,44,48,54</sup> el límite inferior del IC del 95% del riesgo ( negro vs blanco) fue 1,69 o superior en los cuatro estudios. Debido a la gran cantidad de factores de riesgo discutidos en los estudios seleccionados, aquí nos centramos en los factores thoserisk para los cuales la magnitud del efecto fue aproximadamente igual o mayor que el efecto de la raza (Tabla 1) (es decir, IC del 95%  $\geq 1,5$  para un factor de riesgo o  $\leq 0,67$  para un factor de protección). Usando este criterio, se identificaron otros 11 factores.

**Factores demográficos:** Se encontró que otros tres factores demográficos afectaban el riesgo de UF a una magnitud similar o mayor en la raza negra. El factor de riesgo con mayor magnitud fue la edad, que se encontró que aumentaba el riesgo de UF hasta aproximadamente diez veces. En un estudio retrospectivo, de un solo centro, de los registros ecográficos de mujeres en Israel que experimentaban síntomas de UF, aquellos con edades entre 41-50 o 51-60 años tenían 10 veces más probabilidades de tener UF que los de 21-30 años (Tabla 1) .<sup>74</sup> Sin embargo , en el grupo de edad post-menopáusica, es decir, más de 60 años, el riesgo de UF disminuyó.<sup>48,75</sup> Una revisión retrospectiva similar de los registros de ultrasonido en el Reino Unido encontró que las mujeres mayores de 40 años tenían cuatro veces más probabilidades de tener UF que los menores de 40 años (Tabla 1) .<sup>76</sup> También se demostró que una historia familiar de fibroides aumenta el riesgo de UF en un estudio multicéntrico de casos y controles de mujeres hospitalizadas en Tailandia. Las mujeres con una historia familiar positiva de UF eran más de tres veces más probabilidades de tener UF que aquellos sin tal historia (Tabla 1). <sup>77</sup>

En contraste, el tabaquismo, especialmente en las mujeres con bajo índice de masa corporal (IMC), fue negativamente asociado con el riesgo de UF. En el Estudio de Cáncer y Esteroides Hormonales, el tabaquismo se asoció con un tercer riesgo de UF en mujeres con un IMC  $\leq 22.2$  kg / m<sup>2</sup> en comparación con mujeres con IMC similar que nunca habían fumado (Figura 3B, Tabla 1) .75 Fumar no alteró UF en mujeres con IMC superior a la mediana en este estudio ( $> 22,2$  kg / m<sup>2</sup>) (Figura 3B). No hubo diferencias significativas en el riesgo de desarrollar UF entre las mujeres de todos los IMC que habían fumado y las que habían fumado (odds ratio 0,8; IC del 95%: 0,5-1,1) .75 En otros tres estudios (California Teachers Study, y un estudio multicéntrico tailandés), se encontró que el tabaquismo tenía un efecto protector más pequeño pero estadísticamente significativo en las mujeres que fumaban o fumaban en la actualidad comparadas con las que nunca habían fumado.48,77,78

En el Estudio sobre la salud de las mujeres negras, sin embargo, no se encontró que el tabaquismo tuviera un efecto significativo en la aparición de UF.61 Estado reproductivo Se descubrió que dos factores reproductivos aumentaban el riesgo de UF y que se observó que tres de ellos ejercían un efecto aprotector. El tiempo transcurrido desde el último nacimiento aumentó el riesgo de desarrollar UFs aproximadamente 2-3 veces entre las mujeres que dieron a luz hace 5 o más años comparadas con aquellas que dieron a luz más recientemente, tanto en negras (el Black Women's Health Study [100% mujeres negras] ) y las poblaciones blancas (Estudio de la Salud de los Núcleos II [1% de mujeres negras]) (Figura 3D, Tabla 1) .51,60

Las mujeres premenopáusicas tuvieron un riesgo aproximadamente 3-5 veces mayor de UFs sintomáticas que las mujeres posmenopáusicas en los estudios de dos estudios (Figura 3C, Tabla 1) .48,75 Además, en un estudio de caso-control de un solo centro italiano, las mujeres premenopáusicas mostraron un aumento de diez veces en el riesgo de UF en comparación con las mujeres posmenopáusicas (Tabla 1) .78 La paridad se asoció con un riesgo reducido de desarrollar UFs. En un estudio de un solo centro en Japón, el riesgo de UF en las mujeres que habían dado a luz tres o más veces era menos de una quinta parte de las mujeres nulíparas (Cuadro 1) .79

También se ha descubierto que la utilización de anticonceptivos orales e inyectables está asociada con un riesgo reducido de UF en desarrollo. En un estudio de un solo centro en Italia, las mujeres que utilizaban actualmente anticonceptivos orales tenían menos de un tercio de las probabilidades de tener UF que las que nunca las habían utilizado (Tabla 1) .78 Se reportaron efectos protectores similares pero de menor magnitud en el Nurses ' HealthStudy II, en el que el riesgo de UF fue un 20% menor en todos los usuarios de anticonceptivos orales actuales y 53% menor en aquellos con un historial de uso de anticonceptivos orales de 4-5 años que en mujeres que nunca los utilizaron46, y en un caso multicéntrico

en el cual el riesgo de UF fue 24% menor en todas las mujeres que habían usado anticonceptivos orales que en aquellas que nunca los usaron.77 Además, las mujeres que habían usado el acetato de medroxiprogesterona (DMPA) anticonceptivo inyectable fueron menores que la mitad de probabilidades de tener UF que los que nunca lo habían utilizado (Tabla 1). 77 Estado de enfermedad Las mujeres con hipertensión, definida como presión arterial sistólica  $\geq 140$  mmHg, presión arterial diastólica  $\geq 90$  mmHg o uso actual de medicación antihipertensiva, riesgo en comparación con aquellos con presión arterial normal en un estudio japonés de un solo centro, caso-controles (Tabla 1). 80 Factores dietéticos En una gran encuesta de casos y controles realizada en un hospital de China, la

exposición a aditivos alimentarios en alimentos procesados, edulcorados o en conserva aumentó el riesgo de UFs más de tres veces en comparación con ninguna exposición (Tabla 1) .81

El mismo estudio encontró que las mujeres que consumieron leche de soja tenían un riesgo 2,5 veces mayor de UF que los que (Cuadro 1). 81 Otros factores Muchos otros factores, asociados con un menor riesgo de desarrollar UF que el observado con la raza, fueron descritos en los estudios seleccionados (Tabla S2). Estos factores de riesgo potenciales incluyen factores demográficos adicionales, otros aspectos del estado reproductivo, enfermedades como la neoplasia cervical, diabetes mellitus, síndrome de ovario poliquístico y síndrome metabólico, factores dietéticos adicionales y otros factores ambientales como la contaminación y el abuso físico o sexual.

**Conclusiones:** Esta revisión sistemática examinó la incidencia y prevalencia de UFs y factores de riesgo para theirdevelopment. Hubo una gran variación en los datos sobre la prevalencia de la FU, que osciló entre el 4,5% y el 68,6% (Figura 2) 9 y no se observaron asociaciones consistentes entre la prevalencia y el país / región, la metodología o la población. Las incidencias notificadas de UF también fueron ampliamente difundidas (217-3745 casos por 100 000 mujeres-años) (Figura 1A) .48,66 Solamente un estudio solo se informó sobre mujeres con FF asintomáticas 47 y al menos un tercio de los estudios describieron poblaciones mixtas de mujeres con síntomas y UFs asintomáticos. Hubo una marcada diferencia en la incidencia de UF entre los grupos raciales, lo que confirma que las UF son mucho más comunes en las mujeres negras que en las blancas (Figura 1B).

Además, el ser de raza negra fue el único factor que se encontró consistentemente en esta revisión para aumentar el riesgo de UF, hasta tres veces en women than negro en mujeres blancas (Figura 3A, Tabla 1). 27,44,48,54 Esta mayor incidencia en negro las mujeres no se asociaron con diferencias en la prevalencia de otros factores de riesgo putativos, lo que sugiere que puede tener una base genética.7,40,44 Otro 30 factores relacionados con las características demográficas, el estado reproductivo y la enfermedad, la dieta y otras condiciones ambientales, efecto sobre el riesgo de UF (Tabla S2). Confinamos nuestra discusión a 11 factores de riesgo importantes, seleccionando aquellos con una magnitud similar o mayor que el factor de riesgo bien establecido de raza en al menos un estudio (Tabla 1).

El factor que más impacto ha tenido en el riesgo de UF es la edad, que puede aumentar hasta diez veces en las mujeres en su quinta o sexta década en comparación con las de su tercera década73,74. La influencia de los antecedentes familiares positivos también aumentó el riesgo de UF.77,79,81 Sin embargo, este efecto puede ser, al menos parcialmente, debido a la detección más frecuente en familiares de mujeres con UF que en la población general. También puede atribuirse al papel desempeñado por los factores genéticos en el desarrollo de los FU.82,83 Se encontró que la fumigación reduce el riesgo de FU, pero sólo en las mujeres con un bajo IMC, en un estudio de registro75.

Esto puede deberse a un supuesto efecto antioestrogénico Además, algunas mujeres con bajo IMC pueden tener una disfunción hipotalámica y un hipoestrogenismo crónico asociado, lo que puede contrarrestar cualquier efecto del tabaquismo en la actividad de los estrógenos.87 El estado productivo juega un papel notable en el desarrollo de la UF. El tiempo transcurrido desde el último parto se informó que aumentaba el riesgo de UF en dos estudios de registro.51,60 En algunos análisis, sin embargo, este riesgo no fue el

forraje ajustado y, por lo tanto, puede deberse en parte al efecto del aumento de la edad. UF que el estado postmenopáusico, lo que refleja el papel de las hormonas esteroides gonadales femeninas en la estimulación del crecimiento de la UF.<sup>26,48,75,88</sup> Sin embargo, las mujeres posmenopáusicas pueden no informar suficientemente las UF porque no presentan síntomas asociados a la violencia. el mayor efecto protector fue la paridad: dar a luz se asoció con una reducción de cinco veces en el riesgo de UFs que requieren tratamiento quirúrgico de nulliparity en un único centro.

El efecto de la paridad en la prevalencia de la UF puede ser el resultado de cambios en la exposición a la hormona debido al embarazo y la disminución del ciclo menstrual, o de la involución y remodelación de la isquemia miometrial durante y después del parto.<sup>40,41,60,89-93</sup> El papel de la paridad en el riesgo de UF es, sin embargo, difícil de evaluar debido a posibles efectos confusores como el impacto negativo de las UF sobre la fertilidad. reducir el riesgo de desarrollar UFs.

El riesgo de UF fue hasta 70% menor en las mujeres que usaron actualmente anticonceptivos orales que en aquellos que nunca los usaron.<sup>46,77,78</sup> Además, se encontró que el uso del anticonceptivo inyectable DMPA protege contra el desarrollo de UF, más de la mitad del riesgo de UF. <sup>77</sup> El mecanismo de acción de los anticonceptivos esteroideos responsable de este efecto no está claro. La reducción de la exposición miometrial a la oestrogenactivity sin oposición por los progestogenes exógenos puede disminuir la estimulación mediada por estrógenos de las UFs. <sup>26,77,78</sup> Sin embargo, este resultado puede representar un sesgo de selección, ya que históricamente las UF y otras indicaciones de confusión, como el síndrome de ovario poliquístico contraindicaciones relativas a los contraceptivos esteroideos.<sup>78,94</sup> Finalmente, se identificó hipertensión, aditivos alimentarios y consumo de leche de soja para incrementar el riesgo de UFrisk en estudios de un solo centro.<sup>80,81</sup>

**Medidas y limitaciones:** Nuestras búsquedas bibliográficas comprensivas utilizaron términos de búsqueda preespecificados para seleccionar las publicaciones incluidas en esta revisión, para asegurar que todos los datos pertinentes sobre la epidemiología de las FN sintomáticas y asintomáticas se extrajeron sin sesgo. La calidad del estudio y la presentación de informes fue buena en todos los estudios topográficos y en la mayoría de los estudios observacionales, pero más pobre en más de dos tercios de los estudios de un solo centro.

Casi todos los estudios incluidos estuvieron sujetos a sesgo de selección (Tabla S3). Gran parte de la información disponible sobre la prevalencia de la UF procedía de estudios de un solo centro con poblaciones que no eran representativas de la población general (por ejemplo, mujeres sometidas a investigaciones por posibles síntomas de UF).

Más de la mitad de los estudios se basó en el auto-informe y, por tanto, puede haber sido afectada por el sesgo de memoria. Además, la variedad de métodos de diagnóstico y fuentes de datos utilizados pueden haber resultado sesgo de indetección en algunos estudios (Tabla S3). El uso de la exploración pélvica es probable que resulte en una mayor estimación de la incidencia de la UF, ya que no es una prueba específica o sensible.

Considerando la influencia de la raza negra en el riesgo UF, <sup>7,27,43,44,95</sup> la subrepresentación de las mujeres africanas en la disponible los datos pueden haber



introducido algún sesgo en el análisis de la incidencia de UF y los factores de riesgo. Interperación En nuestra revisión sistemática de la epidemiología de las UF, encontramos amplias variaciones tanto en la metodología y calidad de los 60 estudios seleccionados como en los datos epidemiológicos que informan, con La incidencia de la UF oscila entre 217 y 3745 casos por 100 000 mujeres-años y la prevalencia de la UF oscila entre 4,5% y 68,6%.

Además, hemos evaluado la fuerza relativa de más de 30 factores que se ha reportado que tienen un efecto significativo en el riesgo de UF e identificaron la raza negra como el único factor que consistentemente reportó aumentar el riesgo de UF y otros 11 factores que lo afectan a una magnitud similar. Esta evaluación revela los factores de riesgo importantes como la edad, el estado premenopáusico, la hipertensión, la historia familiar, el tiempo transcurrido desde el último nacimiento y el consumo de aditivos alimentarios y de leche de soja. Los factores protectores importantes fueron el uso de anticonceptivos orales o inyectables en mujeres con bajo IMC y paridad.

**Conclusiones:** Esta es la primera revisión sistemática de la epidemiología de las UFs para analizar la incidencia y prevalencia de las UF y evaluar los factores de riesgo asociados con la condición e identificar thoserisk factores con mayores efectos. Este análisis apoya el hallazgo de que las mujeres negras son un mayor riesgo de UF que las mujeres blancas. Sin embargo, la calidad de los datos epidemiológicos varía ampliamente entre los estudios revisados. Sólo un estudio describió específicamente a las mujeres con asintomáticos.UFs; el resto no distinguió entre UF sintomáticos y asintomáticos. Otros datos observacionales de grandes estudios prospectivos bien realizados sobre la aparición de UFs tanto sintomáticas como asintomáticas resultarán, por tanto, inestimables para mejorar nuestra comprensión de la etiología de esta enfermedad a menudo debilitante y pueden facilitar así el progreso en su manejo.

**Agradecimientos:** Bayer AG proporcionó fondos para servicios de escritura médica a Oxford PharmaGenesis. Disclosures of interest EAS no ha recibido ningún pago por su participación en este trabajo y sigue siendo independiente de Bayer AG. Ha realizado consultas relacionadas con fibromas uterinos para AbbVie, Allergan, AstellasPharma, Bayer, Gynesonics y Viteava, consultoría relacionada con la adenomiosis para GlaxoSmithKline and consul relacionados con la infertilidad para Welltwigs. Ella ha recibido fondos de la National Institutes for Health (HD060503, HS023418 y HD074711). Además, tiene una patente (como co-inventor) para Métodos y compuestos para el tratamiento de la hemorragia uterina anormal (US 6440445), que no tiene actividad comercial asociada. CC y RAG son empleados de Oxford PharmaGenesis, que ha recibido financiación para los servicios de escritura médica de Bayer AG, incluyendo pero no limitado a este estudio. RSR es un empleado de Bayer AG.

Los formularios de divulgación ICMJE están disponibles como información de apoyo en línea. Artículo aceptado Este artículo está protegido por derechos de autor. Todos los derechos reservados. Contribución a autores EAS, CC, RAG y RSR contribuyeron al diseño del estudio, al análisis ya la interpretación de los datos. CC realizó las búsquedas en la base de datos y extrajo los datos; CC y RAG redactaron el manuscrito. EAS, CC, RAG y RSR participaron en la revisión del manuscrito de importantes contenidos intelectuales y en la aprobación de la versión final para su publicación.

**Detalles de la aprobación ética:** Este estudio no requirió aprobación ética, ya que los datos utilizados han sido publicados previamente. Este estudio fue financiado por Bayer AG. Referencias 1. Kempson RL, Hendrickson MR. Músculo liso, estroma endometrial y Mullerian tumores mixtos del útero. *Mod Pathol.* 2000 Mar; 13 (3): 328 - 42. 2. Cramer SF, Patel A. Frecuencia de los leiomiomas uterinos. *Am J Clin Pathol.* 1990 Oct; 94 (4): 435 - 8. 3. Campos KR, Neinstein LS.

**Informes de casos y una revisión de la literatura:** *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 1996 Nov; 9 (4): 195 - 58. 4. Stewart EA. Fibras uterinas. *Lanceta.* 2001 27 de enero; 357 (9252): 293 - 8. 5. Buttram VC, Jr., Reiter RC. Leiomiomas uterinos: etiología, sintomatología y manejo. 1981 Oct; 36 (4): 433 - 45. 6. Khan AT, Shehmar M, Gupta JK. Fibroides uterinos: perspectivas actuales. *Int J Womens Health* 2014; 6: 95 - 114. 7. Kjerulff KH, Langenberg P, Seidman JD, Stolley PD, GM de Guzinski. Leiomiomas uterinos. Raciales diferencias en severidad, síntomas y edad en el momento del diagnóstico. *J Reprod Med.* 1996 Jul; 41 (7): 483 - 90. 8. Carlson KJ, BA de Miller, Fowler FJ, Jr. El estudio de la salud de las mujeres de Maine: II. Resultados de manejo no quirúrgico de leiomiomas, sangrado anormal y dolor pélvico crónico. *Obstet Gynecol.* 1994 Abr; 83 (4): 566 - 72. 9. Zimmermann A, Bernuit D, Gerlinger C., Schaefer M, Geppert K. Prevalencia, síntomas y manejo de los fibromas uterinos: una encuesta internacional a través de internet de 21.746 mujeres. *BMC Womens Health.* 2012; 12: 6. 10. Lippman SA, Warner M, Samuels S, Olive D, Vercellini P, Eskenazi B. Los fibromas uterinos y los síntomas del dolor ginecológico en un estudio poblacional. *Fertil Steril.* 2003 Dec; 80 (6): 1488-94. 11. Coronado GD, Marshall LM, Schwartz SM. Complicaciones en el embarazo, el trabajo de parto y el parto con leiomiomas uterinos: un estudio poblacional. *Obstet Gynecol.* 2000 May; 95 (5): 764 - 9. 12. Benson CB, Chow JS, Chang-Lee W, Hill JA, 3er, Doubilet PM. Resultados de embarazos en mujeres con leiomiomas uterinos identificados por ecografía en el primer trimestre. *J Clin Ultrasonido.* 2001 Jun; 29 (5): 261 - 4. 13. Sheiner E, Bashiri A, Levy A, Hershkovitz R, Katz M, Mazor M. Características obstétricas y resultados perinatales de embarazos con leiomiomas uterinos. *J Reprod Med.* 2004 Mar; 49 (3): 182 - 6. 14. Qidwai GI, Caughey AB, Jacoby AF. Resultados obstétricos en mujeres con leiomiomas uterinos identificados por ultrasonidos. *Obstet Gynecol.* 2006 Feb; 107 (2 Pt1): 376 - 82. 15. Ciavattini A, Clemente N, Delli Carpini G, Di Giuseppe J, Giannubilo SR, Tranquilli AL. Número y tamaño de los fibromas uterinos y resultados obstétricos. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015 Mar; 28 (4): 484 - 8. 16. Shavell VI, Thakur M, Sawant A, Kruger ML, Jones TB, Singh M, et al. Obstáculos obstétricos adversos asociados con fibroides uterinos grandes identificados por ultrasonidos. *Fertil Steril.* 2012 Jan; 97 (1): 107 - 10. 17. Klatsky PC, ND Tran, Caughey AB, Fujimoto VY. Fibroides y resultados reproductivos: revisión de la literatura asistemática desde la concepción hasta la entrega. *Am J Obstet Gynecol.* 2008 Apr; 198 (4): 357 - 66. 18. Cook H, Ezzati M, Segars JH, McCarthy K. El impacto de los leiomiomas uterinos en los resultados reproductivos. *Minerva Ginecol.* 2010 Jun; 62 (3): 225 - 36. 19. Stewart EA, Nicholson WK, Bradley L, Borah BJ. La carga de fibromas uterinos para las mujeres afroamericanas: resultados de una encuesta nacional. *J Salud de la Mujer (Larchmt).* 2013 Oct; 22 (10): 807 - 16. 20. Velebil P, PA de Wingo, Xia Z, Wilcox LS, Peterson HB. Tasa de hospitalización por trastornos ginecológicos entre las mujeres en edad reproductiva en los Estados Unidos. *Obstet Gynecol.* 1995 Nov; 86 (5): 764 - 9. 21. Wilcox LS, Koonin LM, Pokras R, Strauss LT, Xia Z, Peterson HB. Histerectomía en los Estados Unidos, 1988-1990. *Obstet Gynecol.* 1994 Abr; 83 (4): 549 - 552. 22. Farquhar CM, Steiner CA. Tasas de histerectomía en los Estados Unidos 1990-1997. *Obstet Gynecol.* 2002 Feb; 99 (2): 229 - 34. 23. Pokras R, Hufnagel VG. Histerectomía en los Estados Unidos, 1965-84. *Am J Salud Pública.* 1988 Jul; 78 (7): 852 - 3. 24. Whiteman MK, Kuklina E, Jamieson DJ, Hillis SD, PA de

Marchbanks. Hospitalización de hospitalización de trastornos perinatológicos en los Estados Unidos. *Am J Obstet Gynecol.* 2010 Jun; 202 (6): 541 e1 - 6,25. Boosz AS, Reimer P, Matzko M, Romer T, Muller A. El tratamiento conservador e intervencionista de los fibromas. *Dtsch Arztebl Int.* 2014 22 de diciembre; 111 (51-52): 877-83,26. Flake GP, Andersen J, Dixon D. Etiología y patogénesis de los leiomiomas uterinos: una revisión. *Environ Health Perspect.* 2003 Jun; 111 (8): 1037 - 54,27. Baird DD, Dunson DB, Hill MC, Primos D, Schectman JM. Home Idiomas Ingresar a Epistemonikos Búsqueda avanzada Alta incidencia acumulada de uterineleiomioma en mujeres blancas y negras: pruebas de ultrasonido. *Am J Obstet Gynecol.* 2003Jan; 188 (1): 100 - 7,28. Islam MS, Protic O, Stortoni P, Grechi G, Lamanna P, Petraglia F, y col. Redes complejas de múltiples factores en la patogénesis del leiomioma uterino. *Fertil Steril.* 2013 Jul; 100 (1): 178 - 93,29. Taylor DK, Holthouser K, Segars JH, PC Leppert. Los recientes avances científicos en la investigación de leiomiomas (fibromas uterinos) facilitan una mejor comprensión y manejo. *F1000Res.*2015; 4 (F1000 Facultad Rev.): 183.30. Laughlin SK, Schroeder JC, Baird DD. Nuevas orientaciones en la epidemiología de los fibromas uterinos. *Semin Reprod Med.* 2010 Mayo; 28 (3): 204-17..31. Evans P, Brunzell S. Tumores fibroides uterinos: diagnóstico y tratamiento. *Am Fam Médico.* 2007Mayo 15; 75 (10): 1503 - 832. Payson M, Leppert P, Segars J. Epidemiología de los miomas. *Obstet Gynecol Clin Norte Am.* 2006Mar; 33 (1): 1-11,33. Borgfeldt C, Andolf E. Hallazgos ultrasonográficos transvaginales en el útero y en el endometrio: baja prevalencia de leiomioma en una muestra aleatoria de mujeres de 25 a 40 años de edad. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2000 Mar; 79 (3): 202 - 734. Ross RK, Pike MC, Vessey MP, Bull D, Yeates D, Casagrande JT. Factores de riesgo para los fibromas uterinos: reducción del riesgo asociado con los anticonceptivos orales. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1986 Aug9; 293 (6543): 359 - 62,35. Thompson JD, JA Rock. Ginecología operativa de Te Linde. Edición 7ª ed. Londres: JB LippincottCompany; 1992.36. Ryan GL, Syrop CH, Van Voorhis BJ. Papel, epidemiología e historia natural de las lesiones benignas del útero. *Clin Obstet Gynecol.* 2005 Jun; 48 (2): 312 - 24,37. Wallach EE, Vlahos NF. Myomas uterinos: una visión general del desarrollo, características clínicas, andmanagement. *Obstet Gynecol.* 2004 Aug; 104 (2): 393 - 406,38. Lethaby A, Vollenhoven B. Fibroides (miomatosis uterina, leiomiomas). *Clin Evid.* 2005Dec (14): 2264 - 82.39. Parazzini F. Factores de riesgo para los fibromas uterinos diagnosticados clínicamente en mujeres alrededor de la menopausia. *Maturitas.* 2006 20 de septiembre; 55 (2): 174 - 9,40. Wise LA, Laughlin-Tommaso SK. Epidemiología de los fibromas uterinos: de la meneneca tomenopausia. *Clin Obstet Gynecol.* 2016 Mar; 59 (1): 2-24,41. Sparic R, Mirkovic L, Malvasi A, Tinelli A. Epidemiología de los miomas uterinos: una revisión. *Int J FertilSteril.* 2016; 9 (4): 424 - 35,42. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Grupo P. Elementos de reporte preferidos para revisiones sistemáticas y metaanálisis: la declaración PRISMA. *BMJ.* 2009; 339: b2535,43. Schwartz SM, Marshall LM, Baird DD. Contribuciones epidemiológicas a la comprensión de la etiología de los leiomiomas uterinos. *Perspectiva de salud ambiental.* 2000 Oct; 108 Suppl 5: 821 - 7,44. Marshall LM, Spiegelman D, Barbieri RL, Goldman MB, Manson JE, Colditz GA, et al. Variación en la incidencia de leiomioma uterino entre mujeres premenopáusicas por edad y raza. *ObstetGynecol.* 1997 Dec; 90 (6): 967 - 73,45. Vandembroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gotzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, et al. Fortalecer el reporte de estudios observacionales en epidemiología (STROBE): explicación y elaboración. *Ann Intern Med.* 2007 16 de octubre; 147 (8): W163-94.46. Marshall LM, Spiegelman D, Goldman MB, Manson JE, Colditz GA, Barbieri RL, y col. Estudio prospectivo de factores reproductivos y uso de anticonceptivos orales en relación con el riesgo de leiomiomatosis. *Fertil Steril.* 1998 Sep; 70 (3): 432 - 29,47. Marsh EE, Ekpo GE, Cardozo ER, Brocks M, Duna T, Cohen LS. Home Idiomas Ingresar a Epistemonikos Búsqueda avanzada Diferencias raciales en la prevalencia de

fibroid y los resultados de ultrasonido en mujeres jóvenes asintomáticas (18-30 años): un pilotstudy. *Fertil Steril*. 2013 Jun; 99 (7): 1951 - 7,48. Templeman C, Marshall SF, Clarke CA, Henderson KD, Largent J, Neuhausen S, et al. Factores de riesgo para fibroides extirpados quirúrgicamente en una gran cohorte de profesores. *Fertil Steril*. 2009Oct; 92 (4): 1436 - 46,49. Marshall LM, Spiegelman D, Manson JE, Goldman MB, Barbieri RL, Stampfer MJ, y col. Riesgo de leiomiomato uterino entre las mujeres premenopáusicas en relación con el tamaño corporal y la fumigación de cigarrillos. *Epidemiología*. 1998 Sep; 9 (5): 511 - 7,50. Terry KL, De Vivo I, Hankinson SE, Spiegelman D, Wise LA, Missmer SA. Características antropométricas y riesgo de leiomioma uterino. *Epidemiología*. 2007 Nov; 18 (6): 758 - 63,51. Terry KL, De Vivo I, Hankinson SE, Missmer SA. Características reproductivas y riesgo de uterineleiomiomata. *Fertil Steril*. Diciembre de 2010; 94 (7): 2703-7..52. Mahalingaiah S, Hart JE, Laden F, Terry KL, Boynton-Jarrett R, Aschengrau A, et al. Contaminación del aire y risk de leiomiomata uterino. *Epidemiología*. 2014 Sep; 25 (5): 682 - 8,53. Boynton-Jarrett R, JW Rich-Edwards, Jun HJ, Hibert EN, Wright RJ. Abuso en la infancia y riesgo de leiomioma uterino: el papel del apoyo emocional en la resiliencia biológica. *Epidemiología*. 2011Jan; 22 (1): 6 - 14.54. Boynton-Jarrett R, Rich-Edwards J, Malspeis S, Missmer SA, Wright R. Estudio prospectivo de hipertensión y riesgo de leiomiomas uterinos. *Am J Epidemiol*. 2005 01 de abril; 161 (7): 628 - 38,55. Wise LA, Palmer JR, Spiegelman D, Harlow BL, Stewart EA, Adams-Campbell LL, y col. Home Idiomas Ingresar a Epistemonikos Búsqueda avanzada Influencia del tamaño corporal y la distribución de grasa corporal en el riesgo de leiomiomata uterino en las mujeres negras de los EE.UU. 2005 May; 16 (3): 346-54.56. Wise LA, Palmer JR, Cozier YC, Hunt MO, Stewart EA, Rosenberg L. Percepción de discriminación racial y riesgo de leiomiomas uterinos. *Epidemiología*. 2007 Nov; 18 (6): 747-57.57. Estudio de Profesores de California [Internet]. [citado el 13 de abril de 2016]; Disponible en: <http://www.calteachersstudy.org/WebsiteGraphs.html#IDX258>. Terry KL, Missmer SA, Hankinson SE, WC Willett, De Vivo I. Licopeno y otras carotenoides en relación con el riesgo de leiomiomato uterino. *Am J Obstet Gynecol*. 2008 Enero; 198 (1): 37 e1 - 8,59. Mahalingaiah S, Hart JE, Wise LA, Terry KL, Boynton-Jarrett R, Missmer SA. La exposición prenatal a la dietilestilbestrol y el riesgo de leiomiomas uterinos en el Estudio de Salud de las Enfermeras II. *Am J Epidemiol*. 2014 15 de enero; 179 (2): 186 - 91,60. Factores inductivos, anticoncepción hormonal y riesgo de leiomiomato uterino en mujeres afroamericanas: un estudio prospectivo. *Am J Epidemiol*. 2004, 15 de enero, 159 (2): 113 - 23,61. Wise LA, Palmer JR, Harlow BL, Spiegelman D, Stewart EA, Adams-Campbell LL, y col. Riesgo de leiomiomata uterino en relación con el consumo de tabaco, alcohol y cafeína en el Estudio de la Salud de las Mujeres Negras. *Hum Reprod*. 2004 Ago; 19 (8): 1746 - 54,62. Wise LA, Palmer JR, Stewart EA, Rosenberg L. Las tasas de incidencia por edad específica de leiomiomata self-reporteduterine en el estudio de salud de las mujeres negras. *Obstet Gynecol*. 2005Mar; 105 (3): 563 - 8,63. Wise LA, Palmer JR, EA Stewart, Rosenberg L. Síndrome de ovario poliquístico y riesgo de uterineleiomiomata. *Fertil Steril*. 2007 Mayo; 87 (5): 1108 - 15,64. Wise LA, Radin RG, Palmer JR, Kumanyika SK, Rosenberg L. Un estudio prospectivo de la ingesta de lácteos y el riesgo de leiomiomas uterinos. *Am J Epidemiol*. 2010 15 de enero; 171 (2): 221 - 32,65. Radin RG, Palmer JR, Rosenberg L, Kumanyika SK, Wise LA. El índice glicémico dietético y la carga en relación con el riesgo de leiomiomas uterinos en el estudio de salud de las mujeres negras. *Am J Clin Nutr*. 2010 Mayo; 91 (5): 1281 - 8,66. Radin RG, Rosenberg L, Jr. Palmer, Cozier YC, Kumanyika SK, Wise LA. Hipertensión y riesgo de leiomiomato uterino en mujeres negras de Estados Unidos. *Hum Reprod*. 2012 May; 27 (5): 1504-49.67. Wise LA, Radin RG, Palmer JR, Kumanyika SK, Boggs DA, Rosenberg L. Ingesta de frutas, hortalizas y carotenoides en relación con el riesgo de leiomiomas uterinos. *Am J Clin Nutr*. 94 (6): 1620 - 31,68. Wise LA, Radin RG, Palmer JR, Rosenberg L. Asociación de factores

intrauterinos y de vida temprana con leiomiomas uterinos en mujeres negras. *Ann Epidemiol.* 2012 Dec; 22 (12): 847-54.69. Wise LA, Palmer JR, Rosenberg L. Víctima de abuso a lo largo de la vida y el riesgo de uterino leiomyomatain mujeres negras. *Am J Obstet Gynecol.* 2013 Apr; 208 (4): 272, e1-, e13,70. Wise LA, Radin RG, Kumanyika SK, EA de Ruiz-Narvaez, JR de Palmer, Rosenberg L. Estudio prospectivo de grasa dietética y riesgo de leiomiomas uterinos. *Am J Clin Nutr.* 2014 May; 99 (5): 1105 - 16,71. Heinemann K, Thiel C, Mohner S, Lewis MA, Raff T, Kuhl-Habich D, et al. Tumores ginecológicos benignos: incidencia estimada. Resultados del Estudio de la Cohorte Alemana sobre Salud de la Mujer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003 26 de marzo; 107 (1): 78 - 80. Wise LA, Palmer JR, Rowlings K, Kaufman RH, Herbst AL, Noller KL, y col. Riesgo de tumores ginecológicos ginecológicos en relación con la exposición prenatal al dietilestilbestrol. *Obstet Gynecol.* 2005Jan; 105 (1): 167 - 73,73. Baird DD, Dunson DB, Hill MC, Primos D, Schectman JM. Asociación de actividad física con desarrollo de leiomioma uterino. *Am J Epidemiol.* 15 de enero de 2007; 165 (2): 157 - 63,74. Lurie S, Piper I, Woliovitch I, Glezerman M. Prevalencia relacionada con la edad de los miomas uterinos confirmados sonográficamente. *J Obstet Gynaecol.* 2005 Enero; 25 (1): 42 - 4,75. Samadi AR, Lee NC, Dana Flandes W, Boring JR, Parris EB. Factores de riesgo para los fibromas autoinformados: Un estudio caso-control. *Am J Salud Pública.* 1996; 86 (6): 858 - 62,76. Selo-Ojeme D, Lawal O, Shah J, Mandal R, Pathak S, Selo-Ojeme U, et al. Home Idiomas Ingresar a Epistemonikos Búsqueda avanzada La incidencia de leiomioma uterino y otros hallazgos ultrasonográficos pélvicos en 2.034 mujeres consecutivas en un hospital del norte de Londres. *J Obstet Gynaecol.* 2008 Mayo; 28 (4): 421 - 3,77. Lumbiganon P, Rugpao S, Phandhu-fung S, Laopaiboon M, Vudhikamraksa N, Werawatakul Y. Efecto protector del acetato de medroxiprogesterona-depot en los uterinoleiomiomas tratados quirúrgicamente: un estudio multicéntrico de casos y controles. *Br J Obstet Gynaecol.* 1996; 103 (9): 909 - 14,78. do hiaffarino F, Parazzini F, La Vecchia C, Marsico S, Surace M, Ricci E. Uso de anticonceptivos orales y fibromas uterinos: resultados de un estudio caso-control. *Br J Obstet Gynaecol.* 1999; 106 (8): 857 - 60,79. Sato F, Mori M, Nishi M, Kudo R, Miyake H. Agregación familiar de miomas uterinos en mujeres japonesas. *J Epidemiol.* 2002 Mayo; 12 (3): 249-53.80. Takeda T, Sakata M, Isobe A, Miyake A, Nishimoto F, Ota Y, y col. Relación entre el síndrome metabólico y los leiomiomas uterinos: un estudio caso-control. *Gynecol Obstet Invest.* 2008 Julio; 66 (1): 14-7,81. Shen Y, Q Xu, Xu J, Ren ML, Cai YL. Exposición ambiental y riesgo de leiomioma uterino: Encuesta anepidemiológica. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013; 17 (23): 3249 - 5682. Mehine M, Makinen N, Heinonen HR, Aaltonen LA, Vahteristo P. Genómica de los uterineleiomiomas: percepciones de la secuenciación de alto rendimiento. *Fertil Steril.* 2014 Sep; 102 (3): 621 - 9,83. Mehine M, Kaasinen E, Heinonen HR, Makinen N, Kampjarvi K, Sarvilinna N, et al. El análisis de datos integrado revela subtipos de leiomiomas uterinos con diferentes vías de conducción y biomarcadores. *Proc Natl Acad Sci U.S A.* 2016 Feb 2; 113 (5): 1315 - 20,84. MacMahon B, Trichopoulos D, Cole P, Brown J. Fumar cigarrillos y estrógenos urinarios. *NEngl J Med.* 1982 Oct 21; 307 (17): 1062 - 5,85. Baron JA. Efectos beneficiosos de la nicotina y el tabaquismo: lo real, lo posible y lo espeluznante. *Br Med Bull.* 1996 Jan; 52 (1): 58 - 73,86. Cristal AR. Aspectos endocrinos de la obesidad. *Med Clin North Am.* 1989 Jan; 73 (1): 139 - 60,87. Meczekalski B, Katulski K, Czyzyk A, Podfigurna-Stopa A, Maciejewska-Jeske M. Amenorrea funcional hipotalámica y su influencia en la salud de la mujer. *J Endocrinol Invest.* 2014Nov; 37 (11): 1049 - 56,88. Houston KD, Hunter DS, Hodges LC, Walker CL. Leiomiomas uterinos: mecanismos de tumorigénesis. *Toxicol Pathol.* 2001 Enero - Febrero 29 (1): 100 - 4,89. Laughlin SK, Herring AH, Savitz DA, Olshan AF, Fielding JR, Hartmann KE, et al. Reducción relacionada con el embarazo. *Fertil Steril.* 2010 Nov; 94 (6): 2421 - 3.90. Burbank F. El parto y el tratamiento del mioma por oclusión de la arteria uterina:

¿comparten la biología común? *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 2004 Mayo; 11 (2): 138 - 5291. Musey VC, Collins DC, Brogan DR, Santos VR, Musey PI, Martino-Saltzman D, et al. Efectos a largo plazo de un primer embarazo en el ambiente hormonal: estrógenos y andrógenos. *J ClinEndocrinol Metab.* 1987 Jan; 64 (1): 111 - 8,92. Kawaguchi K, Fujii S, Konishi I, Iwai T, Nanbu Y, Nonogaki H, et al. Análisis inmunohistoquímico de receptores de estrógenos, receptores de progesterona y Ki-67 en leiomioma y miometrio durante el ciclo menstrual y el embarazo. *Virchows Arco A Pathol AnatHistopathol.* 1991; 419 (4): 309 - 15,93. Baird DD, Dunson DB. ¿Por qué la paridad es protectora para los fibromas uterinos? *Epidemiología.* 2003Mar; 14 (2): 247 - 50,94. Fioretti F, La Vecchia C, Tavani A, Parazzini F. Paquete de insertos de anticonceptivos orales en Italia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 1996 Sep; 5 (5): 315 - 19,95. Laughlin SK, Baird DD, Savitz DA, Arenque AH, Hartmann KE. Prevalencia del leiomiomasin uterino en el primer trimestre del embarazo: un estudio de cribado de ultrasonido. *Obstet Gynecol.* 2009Mar; 113 (3): 630 - 5,96. Wise LA, Palmer JR, Reich D, Cozier YC, Rosenberg L. El uso del relajante del pelo y el riesgo de uterineleiomyomata en mujeres afro-americanas. *Am J Epidemiol.* 2012 1 de marzo; 175 (5): 432-40,97. Moore KR, Smith JS, Laughlin-Tommaso SK, Baird DD. Factores relacionados con neoplasia cervical y disminución de la prevalencia de fibromas uterinos entre una cohorte de mujeres afroamericanas. *FertilSteril.* 2014 Jan; 101 (1): 208 - 14,98. Luoto R, Kaprio J, Rutanen EM, Taipale P., Perola M, Koskenvuo M. Heredabilidad y factores de riesgo de los fibromas uterinos - estudio finlandés Twin Cohort. *Maturitas.* 2000 30 de noviembre; 37 (1): 15 - 26,99. Downes E, Sikirica V, Gilabert-Estelles J., Bolge SC, Dodd SL, Maroulis C, et al. La carga de fibromas uterinos en cinco países europeos. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010Sep; 152 (1): 96 - 102,100. Boclin KdLS, Faerstein E. Prevalencia del diagnóstico médico autoinformado de leiomiomasina uterina en una población brasileña: patrones demográficos y socioeconómicos en el estudio pro-saude. *Rev Bras Epidemiol.* 2013 junio; 16 (2): 301-13,101. Aboyeji AP, Ijaiya MA. Fibromas uterinos: una revisión clínica de diez años en Ilorin, Nigeria. *Niger J Med.* 2002 Enero-Mar; 11 (1): 16-9,102. Okezie O, Ezegwui HU. Manejo de los fibromas uterinos en Enugu, Nigeria. *J Obstet Gynaecol.* 2006 May; 26 (4): 363 - 5,103. Bukar M, Audu BM, Melah GS. Miomectomía en el Centro Médico Federal Gombe. *Niger JMed.* 2009 Jan-Mar; 18 (1): 94-7,104. Dia A, SB Beye, Dangou JM, Dieng M, Woto Gaye G, Toure CT. Leiomioma uterino en el departamento quirúrgico del Hospital Docente de Dakar. Informe de 140 casos operados en dos años]. *Dakar Med.* 2003; 48 (2): 72 - 6,105. Kim MH, Park YR, Lim DJ, Yoon KH, Kang MI, Cha BY, et al. Relación entre los nódulos tiroideos y los fibromas uterinos. *Endocr J.* 2010; 57 (7): 615 - 21,106. Nagata C, K Nakamura, Oba S, Hayashi M, Takeda N, Yasuda K. Asociación de ingestas de grasa, fibra dietética, por lo que ya isoflavonas y alcohol con fibromas uterinos en mujeres japonesas. *Br J Nutr.* 2009 Mayo; 101 (10): 1427 - 31,107. Wang W, Xu W, Ding SY, Zhou BS. Estudio poblacional de casos y controles sobre factores de riesgo de miomas uterinos. *Chin J Cancer Tratar anterior.* 2007 Junio; 14 (11): 821-3,108. Nishizawa S, Inubushi M, Kido A, Miyagawa M, Inoue T, Shinohara K, et al. Incidencia y características de los leiomiomas uterinos con captación de FDG. *Ann Nucl Med.* 2008 Nov; 22 (9): 803 - 10,109. Myers SL, Baird DD, Olshan AF, Herring AH, Schroeder JC, Nylander-French LA, y col. Medición por ultrasonido del estado fibroso uterino. *J Womens Health (Larchmt).* 2012 Mar; 21 (3): 285-93,110. Lin S, Liu L, Li W, Zhang G, Wang Z. [Asociación de hipertensión, hiperglucemia, hiperlipemia con el riesgo de leiomiomato uterino para el personal femenino en el sistema ferroviario]. *Wei Sheng Yan Jiu.* 2012 Mayo, 41 (3): 437-40,44,111. Fernandez H, Chabbert-Buffet N, Koskas M, Nazac A. [Datos epidemiológicos para el fibroides uterino en Francia en 2010-2012 en el centro médico - Análisis de la francesa DRG-based informationsystem (PMSI)]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (París).* 2014 01 de octubre; 43 (8): 616 - 28. Tabla y figuras Table 1 Factores de riesgo y de protección para el desarrollo

de fibromas uterinos con la misma o mayor magnitud que la raza. Riesgos relativos ajustados multivariantes, odds ratios e índices de tasas de incidencia. Figura 1 (A) Incidencia de fibroides uterinos en los estudios de registro de los Estados Unidos; 44,46,48,50-56,58-68,96 (B) incidencia de fibromas uterinos según para correr en el Estudio de Salud de las Enfermeras II.44BWHS, Estudio sobre la Salud de las Mujeres Negras; CTS, Estudio de Maestros de California; Figura 2 (A) Prevalencia de fibroides uterinos en estudios de registro por tiempo de seguimiento; 24,71,97-99 (B) prevalencia de fibroides uterinos en estudios de un solo centro por tiempo de seguimiento ; 74,100-108 (C) prevalencia de fibromas uterinos autoinformados en mujeres premenopáusicas no seleccionadas según país en la encuesta en línea (tiempo de seguimiento, 0,17 años); 9 (D) prevalencia de fibroides uterinos en mujeres premenopáusicas no seleccionadas, Figura 4 Razones de riesgo para el desarrollo de fibroides uterinos por raza (A) y etnia en cuatro estudios registrados; 27,44,48,54 (B) estado de tabaquismo e IMC; 75 (C) menopausia estado; 48,75 y (D) tiempo desde el último parto.51,60MMI, índice de masa corporal. Información de apoyo La información complementaria puede encontrarse en la versión en línea de este artículo. Figura S1 Diagrama de flujo PRISMA de la búsqueda bibliográfica y el proceso de selección de artículos. S1 Diseño del estudio, características demográficas y prevalencia e incidencia de útero fibroides y factores de riesgo y factores de protección asociados significativos en los estudios incluidos en la revisión sistemática. Tabla S2 Factores de riesgo y protectores significativos para los fibromas uterinos en los estudios incluidos en la revisión sistemática. Tabla S3 Estudio y presentación de informes de calidad según la lista de comprobación STROBE45 y riesgo de sesgo en los estudios incluidos en la revisión sistemática. Tabla 1 Factores de riesgo y de protección para el desarrollo de fibromas uterinos con la misma o mayor magnitud que la raza. (IC de 95%)

Tipo de estudio	Referencia	Factores de riesgo de enfermedad	Craza negra	Negro vs blanco	RR, 3,25 (2,71-3,88)
Estudio de registro	Marshall et al., 1997	Black vs white	RR, 2,27 (2,00-2,58)	Registro estudio	Boynton-Jarrett et al., 2005
Black vs white	RR, 2,14 (1,69-2,71)	Estudio de registro	Templeman et al., 2009	Black versus blanco	OR, 2,7 (2,3-3,2)
Estudio de registro	Baird et al., 2003	Age 41-50 vs 21-30 años	51-60 vs 21-30 años	RR, 10,4 (3,8-30,2)	RR, 10,6 (3,9-31,5)
Estudio de un centro	Selo-Ojeme et al., 2008	Historia familiar de UFs	Positivo frente a OR negativo	3,47 (2,55-4,71)	Otros estudios "observables"
estudio	Lumbiganon et al., 1996	Factores de protección epidemiológica	Fumación En mujeres con bajo IMC, fumador actual vs. NEO	0,3 (0,2-0,5)	Estudio de registro
Samadi et al., 1996	Reproductivo de los factores de riesgo	Tiempo desde el último parto	8-9 años vs 1-3 años	10-12 años vs 1-3 años	13-15 años vs 1-3 años
≥ 16 años vs 1-3 años	RR, 1,71 (1,51-1,93)	RR, 2,14 (1,89-2,41)	RR, 2,24 (1,96-2,56)	RR, 2,48 (2,13-2,87)	Registro estudio
Terry et al., 2010	5-9 vs <5 años	10-14 vs <5 años	15-19 vs <5 años	IRR, 2,0 (1,6-2,5)	TIR, 2,8 (2,2-3,7)
IRR, 2,6 (1,9-3,5)	Wise et al., 2004	Pre- vs postmenopausal	RR, 5,33 (3,62-7,85)	Estudio de registro	Templeman et al., 2009
Pre- vs OR posmenopáusicas	3,5 (1,7-7,2)	Estudio de registro	Samadi et al., 1996	Post vs premenopausal	OR, 0,1 (0,04-0,1)
Estudio de un solo centro	Chiaffarino et al., 1999	Protectivos protectores productivos	Paridad ≥3 vs 0 nacimientos	O, 0.17 (0.08-0.36)	Estudio de centro único
Sato et al., 2002	Oral contraceptive uso	Current uso vs nunca utilizado	OR, 0.3 (0.2-0.6)	Single-ce	

Estudio de un solo centro de Takeda et al., 1996. (AU) 2008 Factores de riesgo dietéticos Comportamiento aditivo alimentario Exposición frente a no exposición OR, 3,17 (2,25-4,46) Estudio de centro único Shen et al. 2013 Uso de la leche de soja Consumo vs no consumo OOR, 2,52 (1,89-3,35) Estudio de un solo centro Shen et al. 2013 BMI, índice de masa corporal; CI, intervalo de confianza; DMPA, acetato de

medroxiprogesterona de depósito, TIR, tasa de tasa de incidencia; OR, odds ratio; RR, riesgo relativo; UF, fibromas uterinos.