

Adenomiosis. Revisión Narrativa de Factores de Riesgo, Diagnóstico y Tratamiento

 José Núñez-Troconis.¹

RESUMEN

La adenomiosis es una patología uterina benigna que afecta a mujeres de distintas edades, pero más frecuentemente diagnosticada en la década de los 40s y 50s. El manejo de estos pacientes sigue siendo controvertido, siendo la histerectomía la forma más frecuentemente usada para pacientes premenopáusicas y perimenopáusicas. Los síntomas generalmente incluyen sangramiento uterino anormal, dolor pélvico y dismenorrea. El objetivo de este estudio narrativo fue revisar los factores de riesgo, los diferentes métodos de diagnóstico y tratamientos para la adenomiosis. Con ese objeto fue revisado la bibliografía latinoamericana e internacional usando los sitios electrónicos como Pub-Med, Google Scholar, Springer, the Cochrane Library, Embase, Scielo, Imbiomed-L, Redalyc y Latindex entre otros. Se revisaron los años comprendidos entre 1970 y enero 2024. Se analizaron los factores de riesgo, los métodos de diagnóstico y los diferentes tipos de tratamiento médico y quirúrgico, sin embargo, el manejo de estas pacientes sigue siendo controvertido.

Palabras clave: Adenomiosis, Factores de Riesgo, Métodos de Diagnóstico, Tratamiento.

Adenomyosis. Narrative Review of Risk Factors, Diagnosis and Treatment

SUMMARY

Adenomyosis is a benign uterine pathology that affects women of different ages but is most frequently diagnosed in the 40s and 50s. The management of these patients remains controversial, with hysterectomy being the most frequently used method for premenopausal and perimenopausal patients. Symptoms usually include abnormal uterine bleeding, pelvic pain, and dysmenorrhea. The objective of this narrative study was to review the risk factors, the different diagnostic methods, and the treatments for adenomyosis. For this purpose, the Latin American and international bibliography was reviewed using electronic sites such as Pub-Med, Google Scholar, Springer, the Cochrane Library, Embase, Scielo, Imbiomed-L, Redalyc, and Latindex among others. The years between 1970 and January 2024 were reviewed. Risk factors, diagnostic methods, and different types of medical and surgical treatment were analyzed; however, the management of these patients remains controversial.

Keywords: Adenomyosis, Risk Factors, Diagnostic Methods, Treatment.

INTRODUCCIÓN

La primera descripción de esta patología denominada inicialmente como “adenomyoma” fue hecha en 1860 por el patólogo alemán Carl Von Rokitansky, quien encontró glándulas endometriales en el miometrio y posteriormente se refirió a este hallazgo como *cistosarcoma adenoids uterinum* (1). La definición de adenomiosis fue proporcionada en 1972 por Bird,

quien afirmó que la adenomiosis puede definirse como la invasión benigna del endometrio en el miometrio, que produce un útero agrandado difusamente, que exhibe microscópicamente glándulas endometriales ectópicas no neoplásicas y estroma rodeado por células hipertróficas e hiperplásicas. miometrio (1). Esta infiltración del tejido endometrial en el miometrio puede ser focal, multifocal o difusa provocando el aumento de tamaño del útero como se menciona en la oración anterior (2). Su prevalencia es bastante amplia y oscila entre 5 % a 70 % (3, 4). El diagnóstico definitivo de la adenomiosis es histológico cuando se estudia el útero extraído, encontrándose entre un 20 % al 30 % en dichas piezas quirúrgicas (5), asimismo el 70 % de las pacientes son hormonalmente activas

¹Profesor Titular Departamento de Obstetricia y Ginecología, Universidad del Zulia. Maracaibo-Venezuela. Correo para correspondencia: jtnunezt@gmail.com

Forma de citar este artículo: Núñez-Troconis J. Adenomiosis. Revisión narrativa de factores de riesgo, diagnóstico y tratamiento. Rev Obstet Ginecol Venez. 2024;84(4):459 – 480. DOI: 10.51288/00840415

(3). La probabilidad de encontrar la presencia de adenomiosis en la pieza quirúrgica extirpada es directamente proporcional al número de muestras de tejido tomadas, con un porcentaje de diagnóstico que oscila entre el 31 % y el 62 % (6).

La adenomiosis es común encontrarla en pacientes que presentan miomas, endometriosis pélvica, dolor pélvico, por supuesto, en paciente que presenta sangramiento uterino anormal (SUA), igualmente, también es encontrada en pacientes asintomáticas (7). Su asociación con el SUA no está claro (2, 8). El 1/3 de las mujeres con adenomiosis es asintomática (2) pero aquellas que tienen síntomas típicamente reportan dismenorrea, dispareunia, dolor pélvico crónico y un sangrado menstrual abundante y prolongado (3, 9, 10). El examen puede revelar un útero denso y agrandado. La intensidad de la dismenorrea generalmente va en aumento con el transcurso del tiempo. Al examen clínico revela un útero aumentado de tamaño, globuloso, blando (10).

Hay evidencias que apoyan que las características patológicas de la adenomiosis están relacionadas con expresión de genes anormales, aumento del angiogénesis, disminución de la apoptosis, deterioro en la expresión de citosinas, producción local de estrógenos, resistencia a la progesterona, aumento del número de fibras nerviosas, o sea, la densidad nerviosa y oxidación inmunológica (2, 11)

MÉTODOS

La presente revisión narrativa fue realizada para investigar y analizar los estudios más recientes y relevantes en relación con los factores de riesgo, diagnóstico y tratamiento sobre la adenomiosis. Se buscaron, revisaron y analizaron publicaciones en los idiomas español e inglés. Siguiendo las guías de

PRISMA, se realizó una búsqueda sistemática por vía electrónica de publicaciones sobre el tema en PubMed, Medline, ISI (*Institute for Scientific Information*), DOAJ (*Directory of Open Access Journals*), Springer, Embase, Web of Knowledge, Google Scholar y the Cochrane Library para artículos originales escritos en el idioma inglés y en SciELO (*Scientific Electronic Library Online*), Lantidex, Imbiomed-L, Redalyc (Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal) and Google Scholar para artículos originales escritos en el idioma español. La búsqueda incluyó las palabras clave: sangramiento uterino anormal, adenomiosis, factores de riesgo, diagnóstico, tratamiento médico, tratamiento quirúrgico y seguido de términos como: adenomiosis Y factores de riesgo, O diagnóstico, O tratamiento médico, O tratamiento quirúrgico. Se incluyeron los artículos publicados en revistas médicas indexadas, fueron excluidos aquellas publicaciones que no pudieron ser abiertas electrónicamente; asimismo fueron excluidos de la revisión: cartas al editor, reportes de casos, estudios sin control, y resúmenes de congresos. Se revisaron los artículos publicados desde el año 1970 hasta enero 2024. La búsqueda electrónica, la escogencia, el evaluó y el análisis de las publicaciones fueron realizados por el autor.

RESULTADOS

Factores de riesgo

Edad

El 70 % a 80 % de los casos de adenomiosis son encontrados en útero de mujeres que han sido hysterectomizadas y se encuentran en mujeres multíparas entre la cuarta y quinta década de la vida, sin embargo, hay estudios que reportan una edad promedio de más de 50 años en dichas pacientes (9, 12). También se han reportado casos de adenomiosis en adolescentes y mujeres más joven en edad reproductiva

(13, 14). Estos informes sugieren que la edad clínica de presentación de la adenomiosis puede ser significativamente más temprana de lo que se pensaba anteriormente y que la adenomiosis que aparece en etapa temprana de la vida podría presentar un cuadro clínico de aparición diferente en comparación con la aparición de la enfermedad en etapa tardía de la vida.

Multiparidad

Como se mencionó en el párrafo anterior, un alto porcentaje de mujeres con adenomiosis son multíparas (7, 9, 12). El embarazo podría facilitar la formación de adenomiosis al permitir la inclusión de focos adenomióticos en el miometrio debido a la naturaleza invasiva del trofoblasto en las fibras miometriales (7). Además, el tejido adenomiótico puede tener una mayor proporción de receptores de estrógeno y el entorno hormonal del embarazo puede favorecer el desarrollo de islas de endometrio ectópico (12, 15). Alternativamente, puede haber una mayor aceptación de la histerectomía en mujeres multíparas.

Cirugía uterina previa

Los datos clínicos han respaldado la hipótesis de que la adenomiosis se produce cuando las glándulas endometriales invaden la capa miometrial durante una cirugía por disrupción de la unión endometrio/miometrial tales como miomectomía, cesáreas segmentarias, ablación endometrial, dilatación y curetaje uterino (D y C), dilatación y aspiración uterina, que implique el límite o unión endometrial-miometrial (16 - 21). A nivel celular, las metaloproteinas (MMPs) pueden iniciar el daño a la unión endometrio/miometrial a nivel de la membrana basal (22) y las enzimas ciclooxigenasa (COX), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y progenitores de células madre pueden contribuir a la aparición y desarrollo de la adenomiosis (23, 24).

Tabaquismo

La asociación entre el tabaquismo y la adenomiosis es controversial. Parazzini y cols. (25) reportaron que la

adenomiosis fue encontrada, en piezas quirúrgicas, más frecuente en las no fumadoras que en las fumadoras. Se ha sugerido que la adenomiosis es un trastorno dependiente de estrógenos (26); ha sido reportado una disminución de los niveles séricos de los estrógenos en fumadoras. Esto se puede explicarse ya que se ha reportado se ha informado una disminución de los niveles séricos de estrógenos en fumadoras (26, 27). Alternativamente, también hay evidencia de que no existe asociación entre la adenomiosis y el tabaquismo (14). Además, dos estudios han reportado una tasa más alta de antecedentes de tabaquismo en mujeres con adenomiosis que en los controles (27). Por lo tanto, la asociación entre la adenomiosis y el tabaquismo merece más investigación.

Embarazo ectópico

Diferentes autores han planteado la hipótesis de que las mujeres con adenomiosis tienen más probabilidades de tener antecedentes de embarazo ectópico, ya que la adenomiosis puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de un embarazo ectópico intramural, es decir, la implantación del huevo en un foco de adenomiosis en la trompa (9, 28).

Depresión y uso de antidepresivos

En estudios realizados en humanos y animales se ha encontrado una relación entre la depresión y el uso importante de antidepresivos con la presencia de la adenomiosis; esta asociación parecer estar relacionada con la prolactina (PRL) (18,29-31). Estudios *in vitro* han demostrado que la PRL es producida por los tejidos uterinos humanos, incluidos el endometrio, el miometrio y los leiomiomas, y existe la presencia de receptores de la PRL en el útero, por lo tanto, la PRL parece actuar como un mitógeno de las células del músculo liso (18, 32-34). Taran y cols. (18) no lograron encontrar, en pacientes con adenomiosis, niveles de PRL que permitieran establecer esa relación, sin embargo, ellos mencionan que la depresión pueda tener un factor común con la adenomiosis como es la inflamación. Algunos estudios en animales han

demostrado que el crecimiento y progresión de la endometriosis y de la adenomiosis continúan en animales ovariectomizados. Esto indica que, además de las hormonas esteroides ováricas, el crecimiento de la endometriosis puede ser regulado por el sistema inmunitario innato en el entorno pélvico (35, 36).

Tamoxifeno

La adenomiosis es relativamente rara en mujeres posmenopáusicas, pero se ha reportado una mayor incidencia de adenomiosis en mujeres tratadas con tamoxifeno por cáncer de mama (37-39). El tamoxifeno es un antagonista del receptor de estrógeno en el tejido mamario a través de su metabolito activo, el hidroxitamoxifeno. En tejidos que incluyen el endometrio, se comporta como un agonista y la adenomiosis puede desarrollarse o reactivarse, por lo tanto, la adenomiosis puede ser más común de lo que generalmente se cree en mujeres que toman tamoxifeno y puede explicar el sangrado posmenopáusico en estas pacientes (40).

Diagnóstico por imágenes

Hasta hace poco, el diagnóstico de adenomiosis rara vez se establecía antes de la histerectomía y, por lo

tanto, los porcentajes de diagnóstico preoperatorio de adenomiosis eran bajas, entre un 3 % al 26% (12). El diagnóstico definitivo es por examen histológico del útero obtenido por la histerectomía; sin embargo, el ultrasonido transvaginal (UTV) y la resonancia magnética (RM) pueden ayudar a establecer el diagnóstico clínico y/o quirúrgico (41, 42). El UTV muestra un útero aumentado de tamaño, globuloso, quistes miometriales, engrosamiento del miometrio asimétrico dando una imagen de un útero con imagen ecográfica heterogénea, con poca definición de la interfase endometrio/miometrio (sensibilidad: entre 77,88 % y 89 % y especificidad: 90 %) (2, 41, 43). Asimismo, ya que en la adenomiosis la vascularización uterina esta aumentada, el uso del *doppler* a color puede mostrar los vasos penetrantes (41). El consenso denominado *Morphological Uterus Sonographic Assessment* (MUSA) ha recomendado y propuesto ciertos criterios de diagnóstico ecográfico que permiten realizar y unificar el diagnóstico más exacto de la adenomiosis (figura 1) (21, 44). Andrés y cols. (45) sugieren que el UTV 2D es efectivo y debe ser considerado como el método de imagen por ultrasonido de primera línea para el diagnóstico de adenomiosis, mientras que menciona que el UTV 3D no es más sensible que el UTV 2D para realizar el diagnóstico ecográfico de la adenomiosis. Nuevas

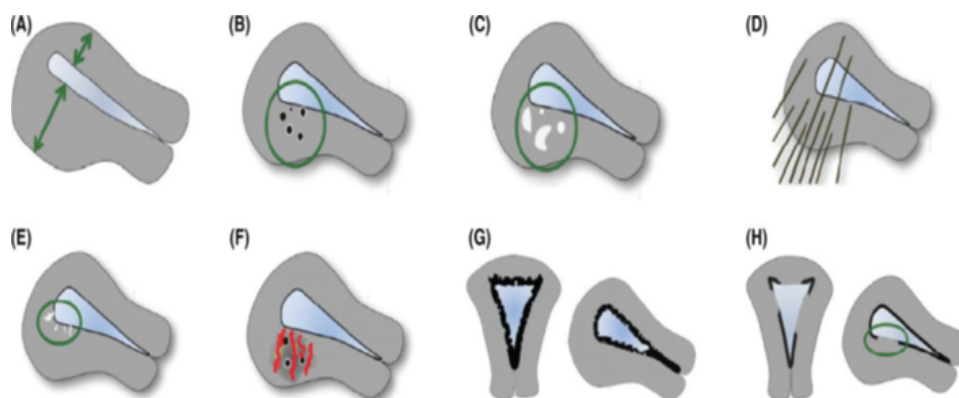


Figura 1. Adenomiosis. Criterios Diagnósticos Ecográficos. Características Directas: B: quistes; C; Islas hiperecoicas; E: Líneas y brotes subendometriales ecogénicos. Característica Indirectas; A: Engrosamiento Asimétrico; D: Sombreado en forma de Abanico; E: Útero Globuloso; F: Vascularidad Translesional; G: Zona de Unión Irregular: H: Zona de Unión Interrumpida. Adaptado de: Harmsen MJ y cols. (44)

técnicas ecográficas como la elastografía transvaginal (ETV) pueden tener potencial en el futuro para ayudar con el diagnóstico de lesiones focales uterinas y hasta puede ser útil en la planificación preoperatoria (46). Diferentes autores han propuesto que la ETV puede mejorar la precisión diagnóstica para adenomiosis, especialmente para diferenciarla de los fibromas uterinos y, así como también para determinar lesiones uterinas focales. Asimismo, también sugieren que la ETV es útil en la evaluación de la etapa o estado de desarrollo de las lesiones adenomioticas y podría ser como una guía para determinar la mejor modalidad de tratamiento para la paciente (4, 47). La RM permite realizar un diagnóstico presuntivo de adenomiosis si se encuentra la unión endometrio/miometrial o zona de unión engrosada con 12 o más mm, un diferencial en la zona de unión de más de 5 mm y una rata entre la zona de unión y el miometrio de más 40 %, islotes de tejido endometrial heterotópico o ectópico, dilataciones quísticas de las glándulas endometriales y focos puntiformes de hemorragias a nivel miometrial (sensibilidad: entre 86 % y 100 %; especificidad: 86 %) (43, 48). Igualmente, se han estudiado a nivel proteómico varios biomarcadores para el diagnóstico de adenomiosis, pero ninguno se ha podido usar a nivel clínico (21). El diagnóstico de la adenomiosis puede ser más dificultoso si hay la presencia de miomas (8).

Tratamiento

El tratamiento de la adenomiosis puede ser médico o quirúrgico.

Manejo médico

La edad, el deseo de preservar la fertilidad, las condiciones médicas coexistentes, y la preferencia de la paciente son consideraciones esenciales para instituir o indicar el tratamiento más idóneo; la paciente debe ser consciente de los beneficios, riesgos y contraindicaciones del método que elija. El grado de satisfacción de la paciente puede estar

influenciada por la eficacia, las expectativas, los costos, los inconvenientes y efectos secundarios (49). Independientemente del tratamiento que se vaya emplear, debe indicársele a la paciente suplemento oral de hierro. Igualmente, el tratamiento va a variar de acuerdo a la cantidad o abundancia del SUA que presente la paciente al momento de la consulta médica.

A.- Antiinflamatorios no esteroideos

Las prostaglandinas endometriales están elevadas en mujeres que presentan sangrado menstrual abundante (50, 51). Los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) inhiben la ciclooxigenasa y reducen los niveles de prostaglandinas en el endometrio (50, 51). Los AINES tomados con la menstruación disminuyen el flujo menstrual entre un 20 % y un 50 % (52), asimismo, los AINE mejoran la dismenorrea entre el 70 % al 90 % de las pacientes (49, 53). La terapia debe comenzarse desde el primer día de la menstruación y continuar durante cinco días hasta el cese de la menstruación. Se puede utilizar tanto los inhibidores de la COX-1 como los inhibidores de la COX-2.

B.- Agentes antifibrinolíticos

El ácido tranexámico (AT) es un derivado sintético del aminoácido lisina, el cual, ejerce un efecto antifibrinolítico a través de bloqueo reversible del plasminógeno por lo que previene la degradación de la fibrina esta acción favorece la formación del coágulo y reduce el sangramiento (54-56). El fármaco no tiene efecto en los parámetros de coagulación sanguínea ni en la dismenorrea (54, 55). Un tercio de los pacientes experimentan efectos secundarios, tales como náuseas y calambres en las piernas La Sociedad de Obstetras y Ginecólogos de Canadá (49) recomiendan administrar el AT de la siguiente forma: 1 g cada seis horas durante los primeros cuatro días del sangramiento, esto puede reducirlo hasta en un 40 %, (54, 54). Lukes y cols. (56) recomiendan el uso de 1,3 g vía oral (VO) tres veces al día por 5 días en mujeres con sangramiento menstrual

abundante, igualmente, Yaşa y cols. (57) recomiendan, en casos de SUA, en especial en adolescente, el uso de 10 mg/Kg vía endovenosa con máximo de 600 mg por dosis, tres veces al día por 5 días. El ácido épsilon aminocaproico es otro agente antifibrinolítico que es usado para tratar SUA y se administra 500 mg entre 3 a 6 horas, dependiendo de la gravedad del sangramiento. Asimismo, está indicado el uso endovenoso (EV), en casos de urgencia o sangramiento agudo: 4 g en forma EV lenta, repetir según evolución, cada 4-6 horas (h); igualmente en infusión continua 4-12 g diluidos en solución glucosada normal. Otro agente antifibrinolítico usado es el etamsilato, se cree que actúa aumentando la resistencia de la pared vascular capilar y la adhesividad plaquetaria; los resultados han sido contradictorios y van desde ningún efecto, a una reducción del SUA del 46 %. Se puede administrar por VO en tabletas 500 mg: 1 tableta cada 8 horas (1500 mg) o vía EV: 250-500 mg seguida de 250 mg/4-6 h.

C.- Terapia hormonal

Anticonceptivas orales

El objetivo del uso de las anticonceptivas orales (ACO) es reducir la cuantía del sangramiento y lo logra induciendo la atrofia endometrial (49). Si el sangramiento es agudo y abundante se recomienda el uso de ACO monofásicas y combinadas; se aconseja usar ACO que contengan de 30-50 mcg de etinilestradiol (58) y un progestágeno como norestisterona, acetato de norestisterona, norgestrel, levonorgestrel, acetato de ciprosterona, desogestrel, norgestimato, drospirinona, dienogest, siendo su administración cada 6 a 8 horas hasta que el sangrado disminuya luego se administra cada 12 horas y posteriormente 1 diaria (10, 57); otra protocolo es la ACO tres veces al día por 1 semana y luego una diaria (2). Otro esquema para tratar sangramientos agudos y abundantes es el uso de estrógenos equinos conjugados (EEC) 25 mg EV cada 4-6 horas hasta que el sangrado se detenga, si en 24 h no cede, se recomienda una D y C o aspiración uterina (57); DeVore y cols. (58) demostraron que el

uso de EEC EV reduce el sangramiento en un 72 % en las primeras 8 h de ser administrados. Si el sangramiento no es abundante o crónico, se recomienda el uso de ACO: 1 gragea cada 12 horas por 3 días y luego una diaria, sin embargo, hay diversos esquemas de tratamiento como el uso de una gragea diaria por 21 días (10). Se ha demostrado que el uso de ACO que contengan 30-40 mcg de EE reducen el sangramiento en un 43 % (59), asimismo, el uso de las ACO proporciona anticoncepción y mejoría de la dismenorrea (49). La forma de administración los ACO combinados en casos de sangramiento puede ser cíclica o continua, dependiendo del deseo de la paciente. Wouk y cols. (10) sugieren que el uso de anticonceptivas hormonales en forma de parches cutáneos o anillos vaginales pueden también ser efectivos para tratar el SUA crónico.

Progestágenos y progesterona

La forma de administrar los progestágenos va a depender de la intensidad o lo agudo o la cuantía del sangramiento uterino.

SUA abundante y agudo: hay varios esquemas:

- a) Noretindrona: 5-20 mg VO 3 veces al día por 7-30 días (2, 10, 57)
- b) Acetato de medroxiprogesterona: 10-30 mg VO, 3 a 4 veces al día por 7 a 30 días. (2, 10, 57).
- c) Acetato de medroxiprogesterona: 50 - 100 mg intramuscular (IM).

Wouk y cols. (10) mencionan que el uso de otros tipos de progestágenos, como el norgestrel, el levonorgestrel, el desogestrel, la gestrinona en alta dosis pueden ser también efectivos. La terapia con progestágenos administrada en la fase lútea del ciclo menstrual se ha usado ampliamente en el tratamiento de SUA o sangramientos menstruales abundantes (SMA), en otras palabras, cuando el SUA es crónico o la menstruación es abundante.

SUA crónico/menstruaciones abundantes

- a) Noretindrone: 2,5 a 10 mg VO, orden diaria (OD) por 21 días, desde el día 5 al día 25 del ciclo menstrual en mujeres que ovulan y en las mujeres anovulatorias por 10 a 14 días, del día 12 al día 25 o del día 1 al día 14 del mes (2, 10, 57).
- b) Noretisterona (NET): 15 mg VO OD por 21 días, desde el día 5 al día 25 del ciclo menstrual en mujeres que ovulan y en las mujeres anovulatorias por 10 a 14 días, del día 12 al día 25 o del día 1 al día 14 del mes por 14 días (2, 10, 57).
- c) Acetato de medroxiprogesterona (AMP): 10-20 mg VO OD por 21 días, desde el día 5 al día 25 del ciclo menstrual en mujeres que ovulan y en las mujeres anovulatorias por 10 a 14 días, del día 12 al día 25 o del día 1 al día 14 del mes (2, 10, 57).
- d) Progesterona micronizada: 200 mg VO OD por 21 días desde el día 5 al día 25 del ciclo menstrual en mujeres que ovulan y en las mujeres anovulatorias por 10 a 14 días, del día 12 al día 25 o del día 1 al día 14 del mes (2, 10, 57).
- e) Acetato de medroxiprogesterona: 150 mg IM o 104 mg subcutáneo (SC) cada 3 meses (10).

El empleo de progestágenos puede ser de utilidad en aquellas mujeres con ciclos irregulares (< 21 o > 35 días) ya que se puede inducir un sangramiento menstrual menos abundante y menos duradero (10, 57). Se ha reportado una reducción del sangramiento menstrual en mujeres ovulatorias en un 87 % usando NET 15 mg VO del día 5 al día 25 del ciclo menstrual (10, 57). Fraser y cols. (59) encontraron una reducción de la pérdida de sangre menstrual: 33 % en mujeres que ovulan y 51 % en mujeres anovulatorias que usaron NET o AMP

durante 21 días (días 5-25) en ovulación mujeres y 14 días (días 12-25) en mujeres anovulatorias (10, 57).

- f) Dienogest: es un progestágeno de uso oral ha demostrado ser efectivo en dismenorrea primaria y secundaria (60). Diferentes autores (60-63) demostraron que el dienogest fue efectivo en la reducción del dolor en paciente con adenomiosis.

Danazol

El danazol es un derivado del esteroide sintético etisterona, una testosterona modificada. El danazol actúa suprimiendo la liberación de la gonadotrofinas, LH (hormona luteinizante) y FSH (hormona folículo estimulante), por parte del lóbulo anterior de la glándula pituitaria por lo que inhibe la esteroidogénesis ovárica evitando el pico ovulatorio de la LH y FSH produciendo amenorrea y conduce a un estado de hipuestrogenismo; el danazol también puede inhibir directamente la esteroidogénesis ovárica al unirse a los receptores de andrógenos, progesterona y glucocorticoides, además, se une a la globulina fijadora de hormonas sexuales, a la globulina fijadora de corticosteroides y aumenta la tasa de depuración metabólica de la progesterona. Otro mecanismo de acción del danazol es que disminuye las concentraciones de inmunoglobulinas (Ig) IgG, IgM e IgA, así como los autoanticuerpos contra los fosfolípidos y las IgG. Debido a que el danazol inhibe la LH y FSH, el ovario no produce estrógenos, esto ocasiona un efecto atrófico en el endometrio tanto en el tejido endometrial eutópico como en el ectópico. Asimismo, como derivado androgénico, tiene efectos androgenizantes leves (63). Lamb (64) reportó que usando la dosis de 100 a 200 mg de danazol se reduce el sangramiento en un 80 %, igualmente el 20 % de las pacientes presentan amenorrea y el 70 % presentan oligomenorrea. Aproximadamente, el 50 % de ellas no presentaron ningún efecto secundario con danazol mientras que el 20 por ciento reportó efectos menores,

pero efectos secundarios aceptables (64, 65). La queja más común fue el aumento de peso, de medio a tres kg en el 60 % de las pacientes. Diferentes autores (49, 64, 65) aconsejan que las dosis adecuadas para tratar el SUA son entre 100 a 200 mg por 3 meses (65, 66). Beaumont y cols. (67) reportaron que, al comparar los 2 regímenes de tratamiento, no se encontró ninguna diferencia con relación a los efectos secundarios, pero aquellas pacientes que tomaron 200 mg presentaron un sangramiento menstrual de menor duración que la que tomaron 100 mg. Igualmente, la adenomiosis se ha tratado con 200 mg de danazol contenidos en un dispositivo intrauterino (DIUD) (68). Los niveles de danazol en sangre fueron indetectables, la ovulación no se inhibió y no se produjeron efectos secundarios. El DIUD fue eficaz en 9 de 10 casos para reducir el tamaño del útero y la dismenorrea y el embarazo se produjo en 3 casos después de la extracción del DIUD. La administración de 300 mg de danazol produjo resultados similares durante 6 a 12 meses (68). Los síntomas mejoraron en más del 70 % de las pacientes, especialmente en el caso de dismenorrea, y se demostró que el DIUD estaba activo después de 12 meses de uso (68).

Dispositivo intrauterino medicado con levonorgestrel

El dispositivo intrauterino con levonorgestrel (DIU-LNG/52 mg) es un dispositivo intrauterino medicado en forma de T que libera una cantidad constante de levonorgestrel (20 µg/24 horas) de un reservorio que se encuentra alrededor del vástago vertical del dispositivo. El DIU-LNG actúa liberando LNG, produciendo una atrofia endometrial por lo que es útil en manejo y control de endometrio engrosados y SUA. Milsom y cols. (69) reportaron que este DIU reduce la pérdida sanguínea en pacientes con sangrado menstrual abundante (SMA) en un 82 % después de tres meses de uso, y en un 97 % después de 12 meses de uso. Algunas mujeres llegan a ser anovulatorias y el 15 % se vuelven amenorreicas en plazo de 12 meses.

D.- Análogos y/o antagonistas de la GnRH (hormona liberadora de gonadotropinas)

Análogos

Los análogos o agonistas de la GnRH se unen en forma competitiva con los receptores de la GnRH, teniendo la ventaja sobre la GnRH natural de que la vida media de ellos es más larga (70). Su uso en el tratamiento de la adenomiosis se basa en su efecto antiproliferativo sobre el miometrio seguido al bloqueo de la secreción de la LH y FSH y la subsecuente caída de los estrógenos (71). La eficacia de los análogos en la reducción del tamaño del útero al inducir amenorrea y por tanto el dolor ha sido demostrado desde hace 3 décadas (72, 73). La administración de los análogos tales como el goserelin o el triptorelin cada 4 semanas por 6 meses ha demostrado la reducción del tamaño y volumen del útero hasta dimensiones normales en pacientes con endometriosis (74, 75). Entre los problemas de los análogos se encuentran los efectos secundarios asociados al estado de hipoenstrogenismo que produce, en especial, la desmineralización ósea y no se puede administrar sino por vía parenteral.

Los antagonistas de la GnRH han surgido como una alternativa potencial a los análogos para controlar de los niveles de estradiol (E2) (4, 75). Así como su capacidad única para modular la E2, otra ventaja de los antagonistas de la GnRH es su uso oral y que no poseen el efecto que produce el pico de la liberación hormonal o conocido como *flare-up* que poseen los análogos (74). Los antagonistas podrían reducir los implantes endometriales ectópicos en el miometrio por lo que pueden aliviar el dolor asociado con la adenomiosis, disminuir el tamaño y volumen uterino, asimismo, los efectos secundarios debido al hipoenstrogenismo se pueden manejar modulando la dosis (76). Una de las ventajas de los antagonistas sobre los análogos es su administración oral; estos medicamentos han demostrado ser una alternativa potencial para el tratamiento de estas condiciones estrógeno-dependientes, permitiendo un control

dependiente de la dosis de los niveles de E2 (77). Entre los antagonistas tenemos el elagolix, el relugolix, el acetato de cetrorelix (SC), el acetato de ganirelix, el Nal-Glu y el linzagolix. Las principales ventajas de estos fármacos sobre los agonistas de la GnRH son: (i) su naturaleza hidrosoluble, lo que permite una fácil y tolerable administración oral; (ii) acción rápida sin los efectos secundarios por la liberación del GnRH las dos primeras semanas; (iii) inhibición del eje hipotálamo-pituitario-gonadal dependiente de la dosis y fácilmente reversible; y (iv) supresión incompleta de FSH y LH cuando se administra en dosis bajas (73, 78). Recientemente, el linzagolix es un nuevo análogo de administración oral que actúa como todos los antagonistas, que compite con la GnRH por sus receptores; su uso está siendo recomendado para tratar el SUA en especial los sangramientos abundantes, asimismo está siendo utilizado para el tratamiento médico de la adenomiosis; se observó una regresión en las lesiones adenomioticas, disminuyendo el dolor, la cuantía del sangramiento y mejorando la calidad de vida del paciente (4, 77, 79, 80). La administración de dosis altas (200 mg) de linzagolix diariamente durante 12 semanas, seguida de 100 mg diarios por otras 12 semanas, a pacientes con sintomatología intensa por adenomiosis ha producido una sustancial reducción del volumen uterino ocasionando una disminución del sangrado uterino, alivio de los síntomas de dolor y una mejora de la calidad de vida, como fue mencionado anteriormente. Se está por determinar si el uso de 100 mg en forma continua después de los 24 meses de tratamiento es capaz de evitar el resurgimiento de focos de adenomiosis y, por supuesto el aumento de tamaño del útero y la clínica (81).

E.- Modulares selectivos de receptores de la progesterona

Los moduladores selectivos de receptores de la progesterona (SPRM) retrasan o afectan la ovulación y maduración endometrial al reducir los niveles de E2 sérico. Los SPRM tiene acción dual sobre los receptores de progesterona (P): activadores o

supresores/ agonistas/antagonistas; en ausencia de la P estos fármacos actúan como un progestágeno débil y en presencia de la P actúan como un antiprogesterónico débil en algunos tejidos como en el endometrio (82). Entre los SPRM se encuentran acetato ulipristal (AUP), mifepristone, asoprisnil, lonaprisan, acetato de telapristone, PRA-910, ZK 136799 y, onapristone. Se ha encontrado en animales modelos (60, 83) que estos fármacos son capaces de inhibir la proliferación endometrial ocasionando una atrofia endometrial y por lo tanto suprimir los focos adenomioticos, asimismo, inhiben la producción de prostaglandinas (PG) a nivel endometrial. Basado en su mecanismo acción se ha utilizado el AUP en el tratamiento de la adenomiosis. Dos estudios recientes reportaron una disminución en la pérdida de sangre después de un tratamiento de 12 semanas con AUP en 30 pacientes con adenomiosis y en 41 pacientes con adenomiosis y leiomiomas concurrentes (84, 85). Sin embargo, otros autores mencionan que hay exacerbación de la clínica y de las características ecográficas de la adenomiosis, es decir, una progresión de la adenomiosis (86, 87).

F.- Moduladores selectivos de los receptores de estrógeno (SERM)

Diferentes autores (60, 88) han sugerido que los SERM podrían ser fármacos potencialmente útiles en el tratamiento de la adenomiosis. Entre los SERM se encuentran: clomifeno, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, ospemifeno, ormeloxifeno, lasofoxifeno y bazedoxifeno. Igual que los SPRM, los SERM tiene una acción dual sobre los receptores de estrógenos (RE): activadores o supresores/ agonistas/antagonistas. La acción de los SERM se puede explicar mediante tres mecanismos interactivos: 1.- la expresión diferencial de RE o sea el alfa o la beta que predomine en un tejido diana, 2.- la conformación de RE en su unión a los ligandos y, 3.- la expresión y unión a las proteínas correguladoras del RE. Se requiere más estudios usando los SERM en la adenomiosis para poder ser recomendarlos como fármacos útiles y de

opción en el tratamiento (60). Toshniwal y Chandak (89) reportaron, en un estudio preliminar en pacientes con adenomiosis, usando ormeloxifene en dosis de 60 mg dos veces por semana por 3 meses, una mejoría de los síntomas de adenomiosis en un 83,3 % de las pacientes.

G.- Inhibidores de la aromatasas

La aromatasas es la enzima responsable de la transformación de los andrógenos, androstenediona y testosterona, en estrógenos (Es), estrona (E1) y estradiol (E2), respectivamente. Los inhibidores de la aromatasas (IA) inhiben la producción de Es de manera que se ha planteado su uso en el tratamiento de la adenomiosis. Entre los IA están el anastrozole y el letrozole, Badawy y cols. (90) trataron pacientes con adenomiosis con letrozole, 2,5 mg diariamente por 12 semanas, no encontraron ninguna diferencia significativa al compararlo con el uso de análogos de la GnRH en cuanto a la mejoría de la dismenorrea, disminución de la cuantía del sangramiento y reducción del tamaño del útero.

H.- Inhibidor de receptores de estrógenos

Fulvestrant es un potente antiestrógeno por su unión de alta afinidad con RE; este fármaco bloquea por completo la capacidad del RE en activar o en inhibir la transcripción en su ligando dependiente o independiente, de manera que resulta un bloqueo de la acción del estrógeno. Un ensayo de fase II sobre el uso de fulvestrant para el tratamiento de la endometriosis se ha estado realizando, sin embargo, todavía no hay datos publicados, lo que sugiere que se finalizó el ensayo, probablemente debido a un problema de eficacia o inaceptable del medicamento (91).

I.- Bromocriptina

El uso de la bromocriptina, un agonista de la dopamina, en la adenomiosis se basa en la observación

en estudios en ratón donde la PRL está expresada en forma aberrante y puede inducir adenomiosis en estos animales (92). La patogénesis de la PRL en la adenomiosis en el humano no está clara, pero se sabe que la PRL y sus receptores parecen estar aumentados en el tejido adenomiotico lo que sugiere una asociación entre esta patología y la PRL (93, 94). Anderson y cols. (95, 96), usando 5 mg diarios por vía vaginal durante 6 meses, reportaron una mejoría en el dolor, la cuantía del sangramiento, y en las pruebas sobre la calidad de vida de dichas pacientes. La PRL sérica elevada se ha relacionado con la infertilidad relacionada con la endometriosis, pero un fuerte vínculo causal entre la PRL y la adenomiosis o la endometriosis aún no ha sido identificado por lo que los mecanismos de acción de como ocurre esto no han sido dilucidados (97).

J.- Terapia antiplaquetaria

Zhu y cols. (98), en un estudio en ratones, sugirieron que la terapia antiplaquetaria suprimió infiltración miometrial, mejoró la hiperalgesia generalizada y redujo la contractilidad uterina en los que se les había inducido adenomiosis. Sin embargo, hay evidencias que apoyan un papel importante de las plaquetas en la patogénesis de la adenomiosis, de acuerdo con la teoría las lesiones adenomioticas son tejidos que están sometidos a injuria o lesión y reparación en forma repetitiva (99). Las plaquetas inducen la transición epitelial mesenquimatosas y la transdiferenciación de fibroblastos a miofibroblastos, lo que finalmente conduce a la fibrosis (100). Se necesitan más estudios para evaluar el papel de los antiplaquetarios en la terapia de la adenomiosis y, hasta donde se sabe, no hay datos en humanos (93).

K.- Ácido valproico

Cada vez hay más pruebas que muestran que la adenomiosis es una enfermedad epigenética (101). Las histonas desacetilasas de clase I parecen estar implicadas en la patogenia, ya que su expresión ha

sido encontrada aumentada en el endometrio eutópico y ectópico en adenomiosis, asimismo, se correlaciona con la gravedad de la dismenorrea (102). El ácido valproico (AVP), una histona desacetilasa específica y potente inhibidor, utilizado durante décadas para tratar la epilepsia, igualmente ha demostrado ser eficaz en el tratamiento en mujeres con adenomiosis, reduciendo la dismenorrea, el sangramiento uterino y el tamaño del útero (103, 104). Estudios en modelos murinos de adenomiosis mostraron el mecanismo de acción de AVP, que consistió en suprimir la infiltración miometrial, mejorar la hiperalgesia generalizada y reducir la amplitud e irregularidad de las contracciones uterinas (105). A pesar de estos prometedores resultados a favor del uso de histonas inhibidores de la desacetilasa, hasta el momento no se han realizado ensayos clínicos para evaluar la eficacia de VPA en la adenomiosis (71).

L.- Antagonistas de la oxitocina

Se está investigando el uso de antagonistas de la oxitocina en el tratamiento de la adenomiosis porque se ha demostrado la sobreexpresión del receptor de oxitocina en úteros con adenomiosis (106). En un ensayo clínico en fase I, epelsiban, un antagonista selectivo del receptor de oxitocina, fue probado en una población de mujeres sanas y se encontró que era bien tolerado, sin embargo, se necesitan más ensayos en pacientes con adenomiosis para evaluar la eficacia (93).

M.- microARN

Las terapias de microARN cada vez más están atrayendo la atención gracias a su habilidad única para apuntar específicamente y, silenciar simultáneamente múltiples genes, incluidos genes cruciales en el desarrollo de enfermedades. En teoría, se restauraría la expresión de los microARN desregulados o alterados, lo que daría como resultado la regulación transcripcional de sus vías de acción y, por lo tanto, el

tratamiento de la enfermedad (73). Se ha demostrado que varios microARN están desregulados o alterados en el endometrio de pacientes con adenomiosis, lo que aumenta las posibilidades de desarrollar un tratamiento a base de microARN para buscar normalizar la expresión de estas moléculas (107). Diferentes autores (73, 108-110) han encontrado que el let-7a, el miR-145-5p, el miR-17 y el miR-2861 se expresan en la adenomiosis y pueden constituir blancos para el desarrollo de nuevas terapias contra la enfermedad. Sin embargo, todavía hay una gran brecha entre los estudios in vitro y el desarrollo de un fármaco para aplicación clínica, como es el primer microARN denominado patisiran para uso terapéutico aprobado por la *Food and Drugs Administration* (FDA) en el 2018 (73).

Tratamiento quirúrgico

A.-Dilatación y curetaje (D y C)

Este procedimiento es usado para reducir, aunque sea temporalmente, el sangramiento uterino (SU) abundante; sin embargo, el SU abundante se vuelve a presentar en el siguiente periodo menstrual (111, 112). No hay informes publicados de ensayos controlados aleatorios que comparen D y C y otros tratamientos potenciales para el alivio de menorragia (111). La D y C puede tener un papel de diagnóstico cuando la biopsia de endometrio no es concluyente y los síntomas persisten o cuando se sospecha patología subyacente (112).

B.- Ablación endometrial

La destrucción o ablación endometrial (AE) se puede realizar mediante varias técnicas incluyendo la histeroscopia. Esta técnica se ha convertido en una importante herramienta diagnóstica y terapéutica para los trastornos uterinos (113). La ablación/resección endometrial histeroscópica se ha utilizado para tratar

a pacientes con menorragia, incluidas las pacientes con adenomiosis. Para la ablación endometrial histeroscópica se ha realizado con fotocoagulación, *rollerball*, electrocoagulación, láser de granate de itrio y aluminio (YAG) o resección con asa térmica (114). Para la ablación/resección endometrial sin uso del histeroscopio o llamada global (112), se puede utilizar las técnicas con balón térmico o con agua caliente, la crioablación con diferentes tipos de sondas, la ablación con fluido caliente circulante, la ablación por microondas, la ablación por radiofrecuencia, la sonda electrocoaguladora bipolar y laser con fibras de diodo (3, 112). Diferentes estudios han demostrado que hasta 6,5 años después de la ablación, el 85 % de las pacientes reportaron que se encontraban satisfechas con el procedimiento (112, 114). De las pacientes sometidas a AE, aproximadamente el 10 % terminarían en histerectomía y otro 10 % requerirá otra AE (114). La AE por vía histeroscópica es un tratamiento eficaz para el tratamiento del SUA crónico que no responde al tratamiento médico, además con tasas de complicaciones aceptablemente bajas y tasas elevadas de satisfacción de la paciente, cuando se evalúan en el seguimiento a largo plazo (114). La AE global fue introducida en la década de 1990 como una forma más fácil, segura, eficaz y como alternativa a la ablación histeroscópica (112). Como se mencionó anteriormente, varios dispositivos diferentes se han usado para realizar la AE global, las ventajas de estos métodos es que no requieren del histeroscopio, el entrenamiento del operador, ni el uso de soluciones irrigantes y distendientes, ya que solo utiliza calor o frío para destruir el endometrio y por supuesto el costo es mucho menor (112).

C.- Laparotomía

El tratamiento quirúrgico conservador de la adenomiosis en mujeres jóvenes se fue reportado por primera vez en 1952 por Van Praag (115), seguida de la introducción de diversas técnicas de escisión, como la resección en cuña uterina. La escisión parcial de la adenomiosis, como cirugía citorreductora se volvió común después de la introducción de la resección en cuña en las que la

pared uterina se seccionaba en forma de V; el objetivo era la disminución del tamaño del útero y mejora de la sintomatología, por supuesto, las candidatas incluían, y todavía incluyen, pacientes con enfermedad adenomiótica extensa, ya sea difusa o focal, que deseaban procedimientos de preservación uterina con el objeto de mantener la fertilidad (116). Antes de la década de 1970, los materiales de sutura más comunes eran seda y catgut, tanto simple como crómico. Estos materiales proteicos heterogéneos contribuyeron a complicaciones, tales como reacciones a cuerpo extraños; hoy día, las adenomiotomías se realizan con la utilización de materiales de sutura absorbibles que provocan respuestas tisulares menos graves, así como el desarrollo de dispositivos eléctricos, ultrasónicos, bisturíes de alta frecuencia, laser, etc., que han dado lugar a cirugías con sangrado mínimo (117).

D.- Resección en cuña

La resección en cuña implica, primeramente, identificar la capa seromuscular donde se encuentra el adenomioma y esta identificación se realiza bien sea por vía laparoscopia o por vía de la laparotomía, antes de proceder a extirpar el adenomioma lo cual implica la serosa y el tejido adenomiótico (73). En 1991, se realizó una modificación de la técnica que implicaba la resección del tejido adenomiótico en rodajas finas utilizando una técnica microquirúrgica y en 1993, se introdujo otra modificación a la técnica que consistía en una resección parcial del adenomioma (117).

E.- Incisión transversa

Otra técnica introducida por Fujishita y cols. (118) involucra realizar una incisión transversal en H. Se realiza una incisión transversal en el fondo uterino, utilizando un bisturí electroquirúrgico, para separar la serosa uterina del miometrio uterino. Después de abrir ampliamente, bilateralmente la serosa uterina, se extirpa el adenomioma utilizando un bisturí electroquirúrgico.

Se cierra el miometrio usando la técnica de 2 capas y se logra la hemostasia; los colgajos serosos bilaterales resultantes de la incisión vertical, y los colgajos superior e inferior resultantes de la incisión transversal, se cierran con una sutura interrumpida subserosa.

F.- Incisión completa de la adenomiosis/ Triple Capa

El método consiste en reconstruir el defecto de la pared uterina utilizando el músculo uterino normal. El músculo uterino que se encuentra debajo de la serosa es usado para corregir el defecto del músculo uterino. La técnica no solo es efectiva para adenomiosis uterina difusa, sino también para la adenomiosis nodular, y tiene el potencial de contribuir a la prevención de la ruptura uterina durante el embarazo y/o el parto (figuras 2 y 3) (117, 119).

G.- Disección asimétrica

Este procedimiento implica una disección asimétrica longitudinal del útero, se localiza el adenomioma y se corta en rodajas. Previamente, se diseca el miometrio y se abre la cavidad uterina transversalmente; se localiza la lesión adenomiótica, se extirpa a > 5 mm del miometrio interno y luego se extirpa la lesión hasta > 5 mm del miometrio seroso

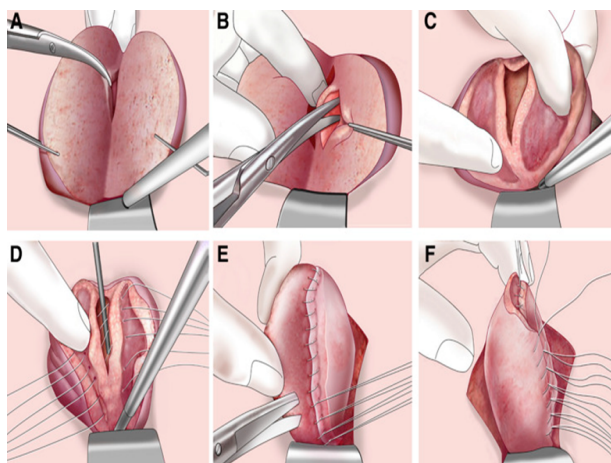


Figura 2. Adenomiosis. Método de triple capa en adenomiosis en la pared posterior del útero.

Adaptado de: Osada H. Uterine adenomyosis and adenomyoma: the surgical approach. Fertil Steril. 2018;109(3):406-417. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.032 (117).

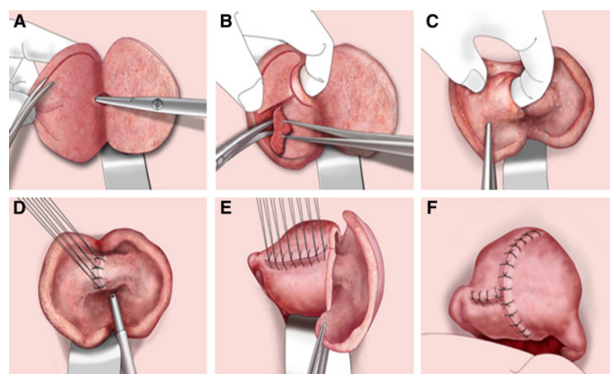


Figura 3. Adenomiosis. Método de triple capa en adenomiosis en la pared anterior y posterior del útero
Adaptado de: Osada H. Uterine adenomyosis and adenomyoma: the surgical approach. Fertil Steril. 2018;109(3):406-417. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.032 (117).

en el lado uterino izquierdo. Posteriormente, la cavidad uterina se sutura y se cierra, seguido de reconstrucción uterina, con el lado izquierdo cubriendo el lado derecho; la serosa se sutura continuamente, utilizando la misma sutura para volver a unir el útero (figura 4) (117).

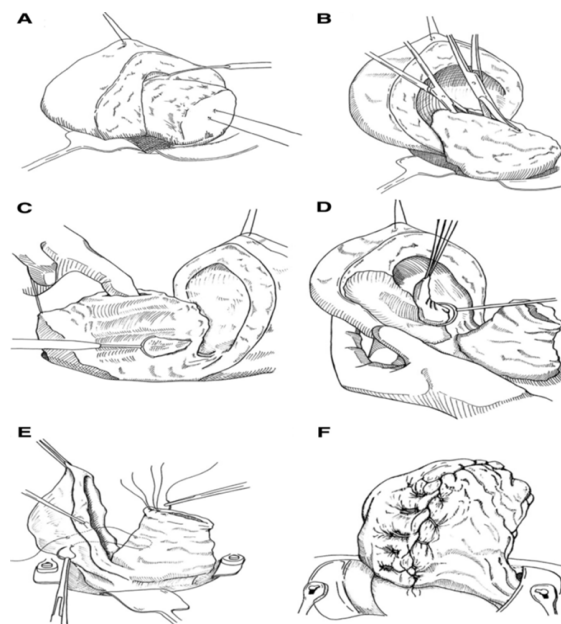


Figura 4. Adenomiosis. Disección Asimétrica

Adaptado de: Osada H. Uterine adenomyosis and adenomyoma: the surgical approach. Fertil Steril. 2018;109(3):406-417. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.032 (117).

H.- Laparoscopia

La técnica es una incisión longitudinal o transversal (120, 121) de la pared uterina a lo largo del adenomioma. A esto le sigue la resección o la extirpación de la masa adenomiótica que puede lograrse usando un morcelador (121). Luego se sutura la cavidad endometrial, si es abierta, y se sutura la pared uterina que puede lograrse con la capa seromuscular (122), en dos o más capas (123) o utilizando el método de la doble solapa. Ota y cols. (124) han utilizado el ultrasonido (US) asociado al laparoscopia para este tipo de cirugía.

I.- Histerectomía

La histerectomía se ha ofrecido durante mucho tiempo como el tratamiento definitivo para pacientes con sangrado uterino anormal, dismenorrea o síntomas voluminosos secundarios a adenomiosis (116). La ruta de la histerectomía para pacientes con adenomiosis puede variar según el tamaño del útero y el historial quirúrgico, sin embargo, algunos pacientes con adenomiosis a menudo presentan dolor pélvico crónico y se estima que la endometriosis existe simultáneamente en hasta el 26 % de los pacientes (18). La histerectomía ofrece la solución de síntomas para los pacientes que no desean fertilidad futura o preservación uterina (116).

J.- Otros procedimientos quirúrgicos

a.- Ligadura de las arterias uterinas

Solo un estudio investigó el efecto de la ligadura laparoscópica de la arteria uterina en 20 mujeres con adenomiosis sintomática (125). Se ligaron ambas arterias uterinas por vía laparoscópica con *hemoclips* y se realizó electrocoagulación de ambos vasos uterinos ováricos. Los autores concluyeron que los síntomas de la adenomiosis pueden no tratarse eficazmente mediante ligadura laparoscópica de la arteria uterina (125).

b.- Embolización de las arterias uterinas

La embolización de las arterias uterinas (EAU) es un procedimiento mínimamente invasivo y representa una alternativa a los procedimientos quirúrgicos más invasivos. Se ha informado que es eficaz en mujeres con leiomiomas y se asocia con altas tasas de satisfacción del paciente (126). Además, la EAU es menos costosa, tiene períodos de recuperación más cortos y menos dolor en comparación con las técnicas quirúrgicas mencionadas previamente (126). Los efectos secundarios comúnmente reportados de los EAU son dolor pélvico, náuseas y fiebre debido a necrosis isquémica (127); además, aproximadamente el 5 % de las pacientes experimentan complicaciones importantes, como hemorragia, reintervenciones quirúrgicas e infección, igualmente ha habido reporte sobre el deterioro de la función ovárica relacionado después de EAU (127). Sin embargo, varios estudios realizados sobre la eficacia de los EAU en la adenomiosis sintomática han mostrado mejoras clínicas y sintomáticas sostenidas (3). La limitación de la EAU es la posibilidad de un nuevo crecimiento temprano de la adenomiosis y la disponibilidad limitada de la técnica. El dolor puede ocurrir durante un máximo de 1 a 2 meses, lo cual es similar al que ocurre después de la escisión laparoscópica de la adenomiosis. Otra limitación es que la técnica debe ser realizada por radiólogos calificados (68).

c.- Electrocoagulación miometrial

La electrocoagulación tiene la capacidad de reducir la adenomiosis al causar necrosis. La técnica se puede realizar por vía laparoscópica para tratar la enfermedad localizada o extensa (68). Sin embargo, se considera que el procedimiento es menos preciso que la escisión quirúrgica porque la conducción eléctrica en el tejido anormal puede ser incompleta y esto no se puede evaluar durante la cirugía (68).

K.- Ultrasonido focalizado de alta intensidad (HIFU)

El HIFU es una opción no quirúrgica que utiliza ondas de ultrasonido para causar coagulación, necrosis y muerte celular en el tejido patológico (128). Ha sido ampliamente usado en el tratamiento de la adenomiosis y los resultados fueron consistentes al mostrar que es seguro y eficaz. El HIFU ha demostrado una disminución significativa de la dismenorrea y en el volumen de las lesiones adenomióticas (129, 130); el sangramiento uterino también parece mejorar significativamente después del tratamiento con HIFU en adenomiosis tanto focal como difusa (131, 132).

L.- Ultrasonido focalizado guiado por resonancia magnética (MRgFUS)

La técnica del MRgFUS fue aprobada por la FDA como tratamiento no invasivo para los leiomiomas uterinos (133). La cirugía de ultrasonido enfocada envía cierta cantidad de energía de ultrasonido a áreas de tejido profundo sin producir efectos térmicos en los alrededores del tejido enfocado (134). La experiencia inicial con MRgFUS para tratar la adenomiosis sintomática ha mostrado resultados prometedores (127, 135). El primer paciente tratado con MRgFUS para adenomiosis sintomática completó el tratamiento sin complicaciones, tuvo mejoría del sangramiento y reducción del tejido adenomiótico (127). La paciente concibió espontáneamente después del procedimiento; el embarazo y el parto no se vieron afectados por el tratamiento con MRgFUS (125). Fukunishi y cols. (136) han reportado la seguridad y eficacia de esta técnica para tratar pacientes con adenomiosis, asimismo, mejoría de los síntomas clínicos, sin embargo, más estudios son necesarios (3).

CONCLUSIÓN

La adenomiosis es un importante desafío clínico en ginecología y sigue siendo una enfermedad enigmática

y actualmente no existen directrices aceptadas sobre su manejo conservador; los estudios epidemiológicos fiables sobre esta afección son limitados, probablemente porque en el pasado el diagnóstico solo era posible posoperatoriamente, además un gran porcentaje de mujeres multíparas, sintomáticas entre la cuarta y quinta década de la vida son tratadas médicamente sin realizar un diagnóstico adecuado de dicha patología. Los métodos de diagnóstico por imágenes están permitiendo, en los actuales momentos, un diagnóstico más temprano y bastante fiable de esta patología por lo que el diagnóstico se hace cada vez más en mujeres más jóvenes que desean mantener su fertilidad, por lo tanto, el uso de tratamientos médicos y métodos quirúrgicos mínimamente invasivos que permiten conservar el útero, está indicado. Por supuesto, una mejor comprensión del origen y evolución de la adenomiosis permitirá el desarrollo de nuevos métodos conservadores alternativos. Asimismo, es necesario establecer un tratamiento adecuado para cada paciente, por lo que hay que determinar el tamaño de la lesión, la gravedad de los síntomas, deseo de concebir y presencia o ausencia de infertilidad. Para algunas mujeres con adenomiosis que han completado su etapa reproductiva, la histerectomía sigue siendo la mejor opción.

El tratamiento médico representa un papel importante en el manejo de adenomiosis, especialmente en formas difusas y en aquellas mujeres que requieren preservación o restauración de la fertilidad, además, el tratamiento médico es la opción de elección para mejorar los síntomas clínicos y revertir parcialmente la infertilidad, especialmente en casos más leves y cuando las lesiones persisten puede ser necesaria una cirugía conservadora.

El objetivo del tratamiento médico no es la curación de la adenomiosis sino el alivio y/o control de los síntomas. El tratamiento debe adaptarse a las necesidades de cada paciente en forma individual, según la gravedad de los síntomas. El futuro abre un

camino prometedor para el manejo tanto medico como quirúrgico conservador para las pacientes que padecen de esta patología ginecológica, que un tiempo atrás no se le daba la importancia ni se realizaba el diagnóstico adecuado

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

REFERENCIAS

- Benagiano G, Brosens I. History of adenomyosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2006;20(4):449-63. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2006.01.007.
- Marnach ML, Laughlin-Tommaso SK. Evaluation and Management of Abnormal Uterine Bleeding. *Mayo Clin Proc.* 2019;94(2):326-335. DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.12.012.
- Taran FA, Stewart EA, Brucker S. Adenomyosis: Epidemiology, Risk Factors, Clinical Phenotype and Surgical and Interventional Alternatives to Hysterectomy. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2013;73(9):924-931. DOI: 10.1055/s-0033-1350840.
- Donnez J, Stratopoulou CA, Dolmans MM. Uterine Adenomyosis: From Disease Pathogenesis to a New Medical Approach Using GnRH Antagonists. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(19):9941. DOI: 10.3390/ijerph18199941.
- Parazzini F, Mais V, Cipriani S, Busacca M, Venturini P; GISE. Determinants of adenomyosis in women who underwent hysterectomy for benign gynecological conditions: results from a prospective multicentric study in Italy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;143(2):103-6. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2008.12.010.
- Bird CC, McElin TW, Manalo-Estrella P. The elusive adenomyosis of the uterus--revisited. *Am J Obstet Gynecol.* 1972;112(5):583-93. DOI: 10.1016/0002-9378(72)90781-8.
- Weiss G, Maseelall P, Schott LL, Brockwell SE, Schocken M, Johnston JM. Adenomyosis a variant, not a disease? Evidence from hysterectomized menopausal women in the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Fertil Steril.* 2009;91(1):201-6. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2007.11.025.
- Whitaker L, Critchley HO. Abnormal uterine bleeding. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016;34:54-65. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2015.11.012.
- Taran FA, Wallwiener M, Kabashi D, Rothmund R, Rall K, Kraemer B, *et al.* Clinical characteristics indicating adenomyosis at the time of hysterectomy: a retrospective study in 291 patients. *Arch Gynecol Obstet.* 2012;285(6):1571-6. DOI: 10.1007/s00404-011-2180-7.
- Wouk N, Helton M. Abnormal Uterine Bleeding in Premenopausal Women. *Am Fam Physician [Internet].* 2019 [consultado 19 de abril de 2024]: 99(7):435-443. Disponible en: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2019/0401/p435.html>.
- Benagiano G, Brosens I, Habiba M. Structural and molecular features of the endomyometrium in endometriosis and adenomyosis. *Hum Reprod Update.* 2014;20(3):386-402. DOI: 10.1093/humupd/dmt052.
- Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Daguati R, Abbiati A, Fedele L. Adenomyosis: epidemiological factors. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2006;20(4):465-77. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2006.01.017.
- Parker JD, Leondires M, Sinaii N, Premkumar A, Nieman LK, Stratton P. Persistence of dysmenorrhea and nonmenstrual pain after optimal endometriosis surgery may indicate adenomyosis. *Fertil Steril.* 2006;86(3):711-5. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2006.01.030.
- Ryan GL, Stolpen A, Van Voorhis BJ. An unusual cause of adolescent dysmenorrhea. *Obstet Gynecol.* 2006;108(4):1017-22. DOI: 10.1097/01.AOG.0000237163.98010.b3.
- Garcia L, Isaacson K. Adenomyosis: review of the literature. *J Minim Invasive Gynecol.* 2011;18(4):428-37. DOI: 10.1016/j.jmig.2011.04.004.
- Panganamamula UR, Harmanli OH, Isik-Akbay EF, Grotegut CA, Dandolu V, Gaughan JP. Is prior uterine surgery a risk factor for adenomyosis? *Obstet Gynecol.* 2004;104(5 Pt 1):1034-8. DOI: 10.1097/01.AOG.0000143264.59822.73.
- Levgur M, Abadi MA, Tucker A. Adenomyosis: symptoms, histology, and pregnancy terminations. *Obstet Gynecol.* 2000;95(5):688-91. DOI:10.1016/s0029-7844(99)00659-6.
- Taran FA, Weaver AL, Coddington CC, Stewart EA. Understanding adenomyosis: a case control study. *Fertil Steril.* 2010;94(4):1223-1228. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2009.06.049.
- Whitted R, Verma U, Voigl B, Mendez L. Does cesarean delivery increase the prevalence of adenomyosis? A retrospective review. *Obstet Gynecol.* 2000;95:S83. DOI: 10.1016/S0029-7844(00)00775-4.
- Ford L, Allen R, Wilson A, Xia H, Sendukas L, Chao L. Cesarean Section and Risk of Adenomyosis. *UT Southwestern Medical Center [Internet].* 2022 [consultado el 19 de julio de 2023]. Disponible en: <https://hdl.handle.net/2152.5/9689>.

21. Chodankar R, Critchley HOD. Biomarkers in abnormal uterine bleeding†. *Biol Reprod.* 2019;101(6):1155-1166. DOI: 10.1093/biolre/iy231.
22. Kang S, Zhao X, Xing H, Wang N, Zhou R, Chen S, *et al.* Polymorphisms in the matrix metalloproteinase-2 and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 and the risk of human adenomyosis. *Environ Mol Mutagen.* 2008;49(3):226-31. DOI: 10.1002/em.20375.
23. Goteri G, Lucarini G, Montik N, Zizzi A, Stramazzotti D, Fabris G, *et al.* Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF), hypoxia inducible factor-1alpha (HIF-1alpha), and microvessel density in endometrial tissue in women with adenomyosis. *Int J Gynecol Pathol.* 2009;28(2):157-63. DOI: 10.1097/PGP.0b013e318182c2be.
24. Chen YZ, Wang JH, Yan J, Liang Y, Zhang XF, Zhou F. Increased expression of the adult stem cell marker Musashi-1 in the ectopic endometrium of adenomyosis does not correlate with serum estradiol and progesterone levels. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;173:88-93. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2013.11.025.
25. Parazzini F, Vercellini P, Panazza S, Chatenoud L, Oldani S, Crosignani PG. Risk factors for adenomyosis. *Hum Reprod.* 1997;12(6):1275-9. DOI: 10.1093/humrep/12.6.1275.
26. Kitawaki J. Adenomyosis: the pathophysiology of an oestrogen-dependent disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2006;20(4):493-502. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2006.01.010.
27. Van Voorhis BJ, Dawson JD, Stovall DW, Sparks AE, Syrop CH. The effects of smoking on ovarian function and fertility during assisted reproduction cycles. *Obstet Gynecol.* 1996;88(5):785-91. DOI: 10.1016/0029-7844(96)00286-4.
28. Lu HF, Sheu BC, Shih JC, Chang YL, Torng PL, Huang SC. Intramural ectopic pregnancy. Sonographic picture and its relation with adenomyosis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1997;76(9):886-9. DOI: 10.3109/00016349709024372.
29. Fiçioğlu C, Tekin HI, Arioğlu PF, Okar I. A murine model of adenomyosis: the effects of hyperprolactinemia induced by fluoxetine hydrochloride, a selective serotonin reuptake inhibitor, on adenomyosis induction in Wistar albino rats. *Acta Eur Fertil [Internet].* 1995 [consultado 23 de abril de 2024];26(2):75-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9098464/>.
30. Greaves P, White INH. Experimental adenomyosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2006;20:503-510. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2006.01.003.
31. Molitch ME. Medication-induced hyperprolactinemia. *Mayo Clin Proc.* 2005;80(8):1050-7. DOI: 10.4065/80.8.1050.
32. Walters CA, Daly DC, Chapitis J, Kuslis ST, Prior JC, Kusmik WF, *et al.* Human myometrium: a new potential source of prolactin. *Am J Obstet Gynecol.* 1983;147(6):639-44. DOI: 10.1016/0002-9378(83)90441-6.
33. Daly DC, Walters CA, Prior JC, Kuslis ST, Chapitis J, Andreoli J, *et al.* Prolactin production from proliferative phase leiomyoma. *Am J Obstet Gynecol.* 1984;148(8):1059-63. DOI: 10.1016/s0002-9378(84)90445-9.
34. Nowak RA, Mora S, Diehl T, Rhoades AR, Stewart EA. Prolactin is an autocrine or paracrine growth factor for human myometrial and leiomyoma cells. *Gynecol Obstet Invest.* 1999;48(2):127-32. DOI: 10.1159/000010154.
35. Khan KN, Kitajima M, Fujishita A, Nakashima M, Masuzaki H. Toll-like receptor system and endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res.* 2013;39(8):1281-92. DOI: 10.1111/jog.12117.
36. Sobstyl M, Niedźwiedzka-Rystwej P, Grywalska E, Korona-Główniak I, Sobstyl A, Bednarek W, *et al.* Toll-Like Receptor 2 Expression as a New Hallmark of Advanced Endometriosis. *Cells.* 2020;9(8):1813. DOI: 10.3390/cells9081813.
37. Cohen I, Beyth Y, Tepper R, Figer A, Shapira J, Cordoba M, *et al.* Adenomyosis in postmenopausal breast cancer patients treated with tamoxifen: a new entity? *Gynecol Oncol.* 1995;58(1):86-91. DOI: 10.1006/gyno.1995.1188.
38. Cohen I 2, Beyth Y, Shapira J, Tepper R, Fishman A, Cordoba M, *et al.* High frequency of adenomyosis in postmenopausal breast cancer patients treated with tamoxifen. *Gynecol Obstet Invest.* 1997;44(3):200-5. DOI: 10.1159/000291520.
39. Cohen I, Shapira J, Beyth Y, Bernheim J, Tepper R, Cordoba M, *et al.* Estrogen and progesterone receptors of adenomyosis in postmenopausal breast cancer patients treated with tamoxifen. *Gynecol Obstet Invest.* 1998;45(2):126-31. DOI: 10.1159/000009939.
40. McCluggage WG, Desai V, Manek S. Tamoxifen-associated postmenopausal adenomyosis exhibits stromal fibrosis, glandular dilatation and epithelial metaplasias. *Histopathology.* 2000;37(4):340-6. DOI: 10.1046/j.1365-2559.2000.01001.x.
41. Cunningham RK, Horrow MM, Smith RJ, Springer J. Adenomyosis: A Sonographic Diagnosis. *Radiographics.* 2018;38(5):1576-1589. DOI: 10.1148/rg.2018180080.
42. Reinhold C, McCarthy S, Bret PM, Mehio A, Atri M, Zakarian R, *et al.* Diffuse adenomyosis: comparison of endovaginal US and MR imaging with histopathologic correlation. *Radiology.* 1996;199(1):151-8. DOI: 10.1148/radiology.199.1.8633139.

43. Uhasai K, Naik D, P R. Efficacy of MRI Over Ultrasound in Evaluation of Abnormal Uterine Bleeding With Histopathological Correlation. *Cureus*. 2023;15(5):e38560. DOI: 10.7759/cureus.38560.
44. Harmsen MJ, Van den Bosch T, de Leeuw RA, Dueholm M, Exacoustos C, Valentin L, *et al.* Consensus on revised definitions of Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) features of adenomyosis: results of modified Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2022;60(1):118-131. DOI: 10.1002/uog.24786.
45. Andrés MP, Borrelli GM, Ribeiro J, Baracat EC, Abrão MS, Kho RM. Transvaginal Ultrasound for the Diagnosis of Adenomyosis: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2018;25(2):257-264. DOI: 10.1016/j.jmig.2017.08.653.
46. Frank ML, Schäfer SD, Möllers M, Falkenberg MK, Braun J, Möllmann U, *et al.* Importance of Transvaginal Elastography in the Diagnosis of Uterine Fibroids and Adenomyosis. *Ultraschall Med*. 2016;37(4):373-8. English. DOI: 10.1055/s-0035-1553266.
47. Liu X, Ding D, Ren Y, Guo SW. Transvaginal Elastosonography as an Imaging Technique for Diagnosing Adenomyosis. *Reprod Sci*. 2018;25(4):498-514. DOI: 10.1177/1933719117750752.
48. Dueholm M, Lundorf E, Hansen ES, Ledertoug S, Olesen F. Evaluation of the uterine cavity with magnetic resonance imaging, transvaginal sonography, hysterosonographic examination, and diagnostic hysteroscopy. *Fertil Steril*. 2001;76(2):350-7. DOI: 10.1016/s0015-0282(01)01900-8.
49. Vilos G, Lefebvre G, Graves G, Clinical Practice Gynaecology Committee Members and Reproductive Endocrinology Infertility Committee Members. Guidelines for the management of abnormal uterine bleeding. *J Obstet Gynaecol Can [Internet]*. 2001 [consultado el 25 de mayo de 2024];106:1-6. Disponible en: [https://www.jogc.com/article/S0849-5831\(16\)31463-X/pdf](https://www.jogc.com/article/S0849-5831(16)31463-X/pdf).
50. Smith SK, Abel MH, Kelly RW, Baird DT. Prostaglandin synthesis in the endometrium of women with ovular dysfunctional uterine bleeding. *Br J Obstet Gynaecol*. 1981;88(4):434-42. DOI: 10.1111/j.1471-0528.1981.tb01009.x.
51. Elder MG. Prostaglandins and menstrual disorders. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1983;287(6394):703-4. DOI: 10.1136/bmj.287.6394.703.
52. Munro MG. Abnormal uterine bleeding in the reproductive years. Part II-medical management. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 2000;7(1):17-35. DOI: 10.1016/s1074-3804(00)80005-5.
53. Speroff's Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. En: Taylor HS, Pal L, Seli E. editors. *Menstruation-Related Disorders*. 9a. ed. New Haven: Editorial Wolters Kluwer; 2020. p. 1150-1213.
54. Callender ST, Warner GT, Cope E. Treatment of menorrhagia with tranexamic acid. A double-blind trial. *Br Med J*. 1970;4(5729):214-6. DOI: 10.1136/bmj.4.5729.214.
55. Edlund M, Andersson K, Rybo G, Lindoff C, Astedt B, von Schoultz B. Reduction of menstrual blood loss in women suffering from idiopathic menorrhagia with a novel antifibrinolytic drug (Kabi 2161). *Br J Obstet Gynaecol*. 1995;102(11):913-7. DOI: 10.1111/j.1471-0528.1995.tb10881.x.
56. Lukes AS, Moore KA, Muse KN, Gersten JK, Hecht BR, Edlund M, *et al.* Tranexamic acid treatment for heavy menstrual bleeding: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2010;116(4):865-875. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181f20177.
57. Yaşa C, Güngör Uğurlucan F. Approach to Abnormal Uterine Bleeding in Adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2020;12(Suppl 1):1-6. DOI: 10.4274/jcrpe.galenos.2019.2019.S0200.
58. DeVore GR, Owens O, Kase N. Use of intravenous Premarin in the treatment of dysfunctional uterine bleeding--a double-blind randomized control study. *Obstet Gynecol [internet]*. 1982 [consultado 15 de mayo de 2024];9(3):285-91. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6281704/>.
59. Fraser IS, McCarron G. Randomized trial of 2 hormonal and 2 prostaglandin-inhibiting agents in women with a complaint of menorrhagia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 1991;31(1):66-70. DOI: 10.1111/j.1479-828x.1991.tb02769.x.
60. Tsui KH, Lee WL, Chen CY, Sheu BC, Yen MS, Chang TC, *et al.* Medical treatment for adenomyosis and/or adenomyoma. *Taiwanese J Obstet Gynecol*. 2014;53 (4): 459-465. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2014.04.024>.
61. Fawzy M, Mesbah Y. Comparison of dienogest versus triptorelin acetate in premenopausal women with adenomyosis: a prospective clinical trial. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;292(6):1267-71. DOI: 10.1007/s00404-015-3755-5.
62. Hassanin AI, Youssef AA, Youssef AM, Ali MK. Comparison of dienogest versus combined oral contraceptive pills in the treatment of women with adenomyosis: A randomized clinical trial. *Int J Gynaecol Obstet*. 2021;154(2):263-269. DOI: 10.1002/ijgo.13600.
63. Barbieri RL, Ryan KJ. Danazol: endocrine pharmacology and therapeutic applications. *Am J Obstet Gynecol*. 1981;141(4):453-63. DOI: 10.1016/0002-9378(81)90611-6.
64. Lamb MP. Danazol in menorrhagia: a double blind placebo controlled trial, *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 1897;7:212-216, DOI: 10.3109/01443618709068521.

65. Need JA, Forbes KL, Milazzo L, McKenzie E. Danazol in the treatment of menorrhagia: the effect of a 1 month induction dose (200 mg) and 2 month's maintenance therapy (200 mg, 100 mg, 50 mg or placebo). *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1992;32(4):346-52. DOI: 10.1111/j.1479-828x.1992.tb02849.x.
66. Bonduelle M, Walker JJ, Calder AA. A comparative study of danazol and norethisterone in dysfunctional uterine bleeding presenting as menorrhagia. *Postgrad Med J.* 1991;67(791):833-6. DOI: 10.1136/pgmj.67.791.833.
67. Beaumont H, Augood C, Duckitt K, Lethaby A. Danazol for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007;3: CD001017. DOI: 10.1002/14651858.CD001017.pub2.
68. Wood C. Adenomyosis: difficult to diagnose, and difficult to treat. *Diagn Ther Endosc.* 2001;7(2):89-95. DOI: 10.1155/DTE.7.89.
69. Milsom I, Andersson K, Andersch B, Rybo G. A comparison of flurbiprofen, tranexamic acid, and a levonorgestrel-releasing intrauterine contraceptive device in the treatment of idiopathic menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;164(3):879-83. DOI: 10.1016/s0002-9378(11)90533-x.
70. Maggi R, Cariboni AM, Marelli MM, Moretti RM, André V, Marzagalli M, *et al.* GnRH and GnRH receptors in the pathophysiology of the human female reproductive system. *Hum Reprod Update.* 2016;22(3):358-81. DOI: 10.1093/humupd/dmv059.
71. Vannuccini S, Luisi S, Tosti C, Sorbi F, Petraglia F. Role of medical therapy in the management of uterine adenomyosis. *Fertil Steril.* 2018;109(3):398-405. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.013.
72. Grow DR, Filer RB. Treatment of adenomyosis with long-term GnRH analogues: a case report. *Obstet Gynecol [Internet].* 1991[consultado 25 de mayo de 2024];78(3 Pt 2):538-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1908069/>.
73. Stratopoulou CA, Donnez J, Dolmans MM. Conservative Management of Uterine Adenomyosis: Medical vs. Surgical Approach. *J Clin Med.* 2021;10(21):4878. DOI: 10.3390/jcm10214878.
74. Lin J, Sun C, Li R. [Gonadotropin releasing hormone agonists in the treatment of adenomyosis with infertility]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi [Internet].* 1999 [consultado el 25 de mayo de 2024];34(4):214-6. Chinese. Disponible en: <https://rs.yiigle.com/cmaid/968977>.
75. Andreeva E, Absatarova Y. Triptorelin for the treatment of adenomyosis: A multicenter observational study of 465 women in Russia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020;151(3):347-354. DOI: 10.1002/ijgo.13341.
76. Donnez J, Taylor RN, Taylor HS. Partial suppression of estradiol: a new strategy in endometriosis management? *Fertil Steril.* 2017;107(3):568-570. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.01.013.
77. Donnez J, Taylor HS, Taylor RN, Akin MD, Tatarchuk TF, Wilk K, *et al.* Treatment of endometriosis-associated pain with linzagolix, an oral gonadotropin-releasing hormone-antagonist: a randomized clinical trial. *Fertil Steril.* 2020;114(1):44-55. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.02.114.
78. Donnez J, Dolmans MM. Endometriosis and Medical Therapy: From Progestogens to Progesterone Resistance to GnRH Antagonists: A Review. *J Clin Med.* 2021;10(5):1085. DOI: 10.3390/jcm10051085.
79. Martínez-Núñez EN, Carvallo-Ruiz DE, Núñez-Troconis JT. Gynecological uses of GnRH antagonists: review article *Obstet Gynecol Int J.* 2022;13(4):226-238. DOI: 10.15406/ogij.2022.13.00654.
80. Donnez O, Donnez J. Gonadotropin-releasing hormone antagonist (linzagolix): a new therapy for uterine adenomyosis. *Fertil Steril.* 2020;114(3):640-645. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.04.017.
81. Donnez J, Donnez O, Brethous M, Bestel E, Garner E, Charpentier S, *et al.* Treatment of symptomatic uterine adenomyosis with linzagolix, an oral gonadotropin-releasing hormone antagonist: a pilot study. *Reprod Biomed Online.* 2022;44(1):200-203. DOI: 10.1016/j.rbmo.2021.09.019.
82. Núñez-Troconis J. Endometriosis diagnosis and medical treatment: Present and future. *Gac Méd Caracas* 2021;129(2):381-403. DOI: 10.47307/GMC.2021.129.2.12
83. Bouchard P, Chabbert-Buffet N, Fauser BC. Selective progesterone receptor modulators in reproductive medicine: pharmacology, clinical efficacy and safety. *Fertil Steril.* 2011;96(5):1175-89. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.08.021.
84. Capmas P, Brun JL, Legendre G, Koskas M, Merviel P, Fernandez H. Ulipristal acetate use in adenomyosis: A randomized controlled trial. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2021;50(1):101978. DOI: 10.1016/j.jogoh.2020.101978.
85. Gracia M, Alcalá M, Ferreri J, Rius M, Ros C, Saco MA, *et al.* Ulipristal Acetate Improves Clinical Symptoms in Women with Adenomyosis and Uterine Myomas. *J Minim Invasive Gynecol.* 2018;25(7):1274-1280. DOI: 10.1016/j.jmig.2018.04.002.
86. Conway F, Morosetti G, Camilli S, Martire FG, Sorrenti G, Piccione E, *et al.* Ulipristal acetate therapy increases ultrasound features of adenomyosis: a good treatment given in an erroneous diagnosis of uterine fibroids. *Gynecol Endocrinol.* 2019;35(3):207-210. DOI: 10.1080/09513590.2018.1505846.

87. Calderon L, Netter A, Grob-Vaillant A, Mancini J, Siles P, Vidal V, *et al.* Progression of adenomyosis magnetic resonance imaging features under ulipristal acetate for symptomatic fibroids. *Reprod Biomed Online*. 2021;42(3):661-668. DOI: 10.1016/j.rbmo.2020.11.012.
88. Chen YJ, Li HY, Huang CH, Twu NF, Yen MS, Wang PH, *et al.* Oestrogen-induced epithelial-mesenchymal transition of endometrial epithelial cells contributes to the development of adenomyosis. *J Pathol*. 2010;222(3):261-70. DOI: 10.1002/path.2761.
89. Toshniwal SA, Chandak P. A study of efficacy of ormeloxifene in treatment of adenomyosis. *International J Clinical Obstet Gynaecol* 2019; 3(5): 290-292. DOI: 10.33545/gynae.2019.v3.i5e.365
90. Badawy AM, Elnashar AM, Mosbah AA. Aromatase inhibitors or gonadotropin-releasing hormone agonists for the management of uterine adenomyosis: a randomized controlled trial. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2012;91(4):489-95. DOI: 10.1111/j.1600-0412.2012.01350.x. Erratum in: *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2021 Jun 23.
91. Guo SW, Olive DL. Two unsuccessful clinical trials on endometriosis and a few lessons learned. *Gynecol Obstet Invest*. 2007;64(1):24-35. DOI: 10.1159/000098413.
92. Yamashita M, Matsuda M, Mori T. Increased expression of prolactin receptor mRNA in adenomyotic uterus in mice. *Life Sci*. 1997;60(17):1437-46. DOI: 10.1016/s0024-3205(96)00649-2. PMID: 9126864.
93. Sharara FI, Kheil MH, Feki A, Rahman S, Klebanoff JS, Ayoubi JM, *et al.* Current and Prospective Treatment of Adenomyosis. *J Clin Med*. 2021;10(15):3410. DOI: 10.3390/jcm10153410.
94. Łupicka M, Socha BM, Szczepańska AA, Korzekwa AJ. Prolactin role in the bovine uterus during adenomyosis. *Domest Anim Endocrinol*. 2017;58:1-13. DOI: 10.1016/j.domaniend.2016.07.003.
95. Andersson JK, Khan Z, Weaver AL, Vaughan LE, Gemzell-Danielsson K, Stewart EA. Vaginal bromocriptine improves pain, menstrual bleeding and quality of life in women with adenomyosis: A pilot study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019;98(10):1341-1350. DOI: 10.1111/aogs.13632.
96. Andersson JK, Pozzi Mucelli R, Epstein E, Stewart EA, Gemzell-Danielsson K. Vaginal bromocriptine for treatment of adenomyosis: Impact on magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasound. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020;254:38-43. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2020.08.040.
97. Auriemma RS, Del Vecchio G, Sciarati R, Pirchio R, Liccardi A, Verde N, *et al.* The Interplay Between Prolactin and Reproductive System: Focus on Uterine Pathophysiology. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:594370. DOI: 10.3389/fendo.2020.594370.
98. Zhu B, Chen Y, Shen X, Liu X, Guo SW. Anti-platelet therapy holds promises in treating adenomyosis: experimental evidence. *Reprod Biol Endocrinol*. 2016;14(1):66. DOI: 10.1186/s12958-016-0198-1.
99. Ding D, Liu X, Duan J, Guo SW. Platelets are an undicted culprit in the development of endometriosis: clinical and experimental evidence. *Hum Reprod*. 2015;30(4):812-32. DOI: 10.1093/humrep/dev025.
100. Shen M, Liu X, Zhang H, Guo SW. Transforming growth factor β 1 signaling coincides with epithelial-mesenchymal transition and fibroblast-to-myofibroblast transdifferentiation in the development of adenomyosis in mice. *Hum Reprod*. 2016;31(2):355-69. DOI: 10.1093/humrep/dev314.
101. Vannuccini S, Tosti C, Carmona F, Huang SJ, Chapron C, Guo SW, *et al.* Pathogenesis of adenomyosis: an update on molecular mechanisms. *Reprod Biomed Online*. 2017;35(5):592-601. DOI: 10.1016/j.rbmo.2017.06.016.
102. Liu X, Nie J, Guo SW. Elevated immunoreactivity against class I histone deacetylases in adenomyosis. *Gynecol Obstet Invest*. 2012;74(1):50-5. DOI: 10.1159/000336409.
103. Liu X, Guo SW. A pilot study on the off-label use of valproic acid to treat adenomyosis. *Fertil Steril*. 2008;89(1):246-50. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2006.11.009.
104. Liu X, Yuan L, Guo SW. Valproic acid as a therapy for adenomyosis: a comparative case series. *Reprod Sci*. 2010;17(10):904-12. DOI: 10.1177/1933719110373807.
105. Liu X, Guo SW. Valproic acid alleviates generalized hyperalgesia in mice with induced adenomyosis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2011;37(7):696-708. DOI: 10.1111/j.1447-0756.2011.01655.x.
106. Mechsner S, Grum B, Gericke C, Loddenkemper C, Dudenhausen JW, Ebert AD. Possible roles of oxytocin receptor and vasopressin-1 α receptor in the pathomechanism of dysperistalsis and dysmenorrhea in patients with adenomyosis uteri. *Fertil Steril*. 2010;94(7):2541-6. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.03.015.
107. Herndon CN, Aghajanova L, Balayan S, Erikson D, Barragan F, Goldfien G, *et al.* Global Transcriptome Abnormalities of the Eutopic Endometrium From Women With Adenomyosis. *Reprod Sci*. 2016;23(10):1289-303. DOI: 10.1177/1933719116650758.
108. Huang JH, Duan H, Wang S, Wang YY, Lv CX. Upregulated microRNA let-7a accelerates apoptosis and inhibits proliferation in uterine junctional zone smooth muscle cells in adenomyosis under conditions of a normal activated hippo-YAP1 axis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2021;19(1):81. DOI: 10.1186/s12958-021-00753-w.

109. Wang YY, Duan H, Wang S, Quan YJ, Huang JH, Guo ZC. Talin1 Induces Epithelial-Mesenchymal Transition to Facilitate Endometrial Cell Migration and Invasion in Adenomyosis Under the Regulation of microRNA-145-5p. *Reprod Sci*. 2021;28(5):1523-1539. DOI: 10.1007/s43032-020-00444-8.
110. Hu H, Li H, He Y. MicroRNA-17 downregulates expression of the PTEN gene to promote the occurrence and development of adenomyosis. *Exp Ther Med*. 2017;14(4):3805-3811. DOI: 10.3892/etm.2017.5013.
111. MacKenzie IZ, Bibby JG. Critical assessment of dilatation and curettage in 1029 women. *Lancet*. 1978;2(8089):566-8. DOI: 10.1016/s0140-6736(78)92895-7.
112. Vilos GA. Global endometrial ablation. *J SOGC*. 2000;22(9):668-675. DOI: 10.1016/s0849-5831(16)30493-1.
113. Levгур M. Therapeutic options for adenomyosis: a review. *Arch Gynecol Obstet*. 2007;276(1):1-15. DOI: 10.1007/s00404-006-0299-8.
114. Martyn P. Endometrial ablation: long-term outcome. *Soc Obstet Gynaecol Can* 2000;22(6):423-427. [https://doi.org/10.1016/S0849-5831\(16\)31426-4](https://doi.org/10.1016/S0849-5831(16)31426-4).
115. Van Praagh I. Conservative surgical treatment for adenomyosis uteri in young women: local excision and metroplasty. *Can Med Assoc J* [Internet]. 1965 [consultado el 25 de mayo de 2024];93(22):1174-5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1935065/>.
116. Chen J, Porter AE, Kho KA. Current and Future Surgical and Interventional Management Options for Adenomyosis. *Semin Reprod Med*. 2020;38(2-03):157-167. DOI: 10.1055/s-0040-1718921.
117. Osada H. Uterine adenomyosis and adenomyoma: the surgical approach. *Fertil Steril*. 2018;109(3):406-417. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.032.
118. Fujishita A, Masuzaki H, Khan KN, Kitajima M, Ishimaru T. Modified reduction surgery for adenomyosis. A preliminary report of the transverse H incision technique. *Gynecol Obstet Invest*. 2004;57(3):132-8. DOI: 10.1159/000075830.
119. Osada H, Silber S, Kakinuma T, Nagaishi M, Kato K, Kato O. Surgical procedure to conserve the uterus for future pregnancy in patients suffering from massive adenomyosis. *Reprod Biomed Online*. 2011;22(1):94-9. DOI: 10.1016/j.rbmo.2010.09.014.
120. Takeuchi H, Kitade M, Kikuchi I, Shimanuki H, Kumakiri J, Kitano T, *et al*. Laparoscopic adenomyomectomy and hysteroplasty: a novel method. *J Minim Invasive Gynecol*. 2006;13(2):150-4. DOI: 10.1016/j.jmig.2005.12.004.
121. Nabeshima H, Murakami T, Terada Y, Noda T, Yaegashi N, Okamura K. Total laparoscopic surgery of cystic adenomyoma under hydroultrasonographic monitoring. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 2003;10(2):195-9. DOI: 10.1016/s1074-3804(05)60298-8.
122. Grimbizis GF, Mikos T, Zepiridis L, Theodoridis T, Miliaras D, Tarlatzis BC, *et al*. Laparoscopic excision of uterine adenomyomas. *Fertil Steril* 2008;89 (4): 953-961. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2007.04.063.
123. Wang PH, Fuh JL, Chao HT, Liu WM, Cheng MH, Chao KC. Is the surgical approach beneficial to subfertile women with symptomatic extensive adenomyosis? *J Obstet Gynaecol Res*. 2009;35(3):495-502. DOI: 10.1111/j.1447-0756.2008.00951.x.
124. Ota Y, Ota K, Takahashi T, Suzuki S, Sano R, Shiota M. New surgical technique of laparoscopic resection of adenomyosis under real-time intraoperative ultrasound elastography guidance: A case report. *Heliyon*. 2020;6(8):e04628. DOI: 10.1016/j.heliyon.2020.e04628.
125. Wang CJ, Yen CF, Lee CL, Soong YK. Laparoscopic uterine artery ligation for treatment of symptomatic adenomyosis. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 2002;9(3):293-6. DOI: 10.1016/s1074-3804(05)60407-0.
126. Popovic M, Puchner S, Berzaczy D, Lammer J, Bucek RA. Uterine artery embolization for the treatment of adenomyosis: a review. *J Vasc Interv Radiol*. 2011;22(7):901-9; quiz 909. DOI: 10.1016/j.jvir.2011.03.013.
127. Rabinovici J, Stewart EA. New interventional techniques for adenomyosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2006;20(4):617-36. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2006.02.002.
128. Kim YS, Rhim H, Choi MJ, Lim HK, Choi D. High-intensity focused ultrasound therapy: an overview for radiologists. *Korean J Radiol*. 2008;9(4):291-302. DOI: 10.3348/kjr.2008.9.4.291.
129. Fan TY, Zhang L, Chen W, Liu Y, He M, Huang X, *et al*. Feasibility of MRI-guided high intensity focused ultrasound treatment for adenomyosis. *Eur J Radiol*. 2012;81(11):3624-30. DOI: 10.1016/j.ejrad.2011.05.036.
130. Li W, Mao J, Liu Y, Zhu Y, Li X, Zhang Z, *et al*. Clinical effectiveness and potential long-term benefits of high-intensity focused ultrasound therapy for patients with adenomyosis. *J Int Med Res*. 2020;48(12):300060520976492. DOI: 10.1177/0300060520976492.
131. Zhou CY, Xu XJ, He J. [Pregnancy outcomes and symptom improvement of patients with adenomyosis treated with high intensity focused ultrasound ablation]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2016;51(11):845-849. Chinese. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567X.2016.11.009.
132. Zhang X, Li K, Xie B, He M, He J, Zhang L. Effective ablation therapy of adenomyosis with ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound. *Int J Gynaecol Obstet*. 2014;124(3):207-11. DOI: 10.1016/j.ijgo.2013.08.022.

133. Taran FA, Tempany CM, Regan L, Inbar Y, Revel A, Stewart EA, *et al.* Magnetic resonance-guided focused ultrasound (MRgFUS) compared with abdominal hysterectomy for treatment of uterine leiomyomas. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;34(5):572-8. DOI: 10.1002/uog.7435.
134. Jolesz FA. MRI-guided focused ultrasound surgery. *Annu Rev Med.* 2009;60:417-30. DOI: 10.1146/annurev.med.60.041707.170303.
135. Polina L, Nyapathy V, Mishra A, Yellamantili H, Vallabhaneni MP. Noninvasive treatment of focal adenomyosis with MR-guided focused ultrasound in two patients. *Indian J Radiol Imaging.* 2012;22(2):93-7. DOI: 10.4103/0971-3026.101078.
136. Fukunishi H, Funaki K, Sawada K, Yamaguchi K, Maeda T, Kaji Y. Early results of magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery of adenomyosis: analysis of 20 cases. *J Minim Invasive Gynecol.* 2008;15(5):571-9. DOI: 10.1016/j.jmig.2008.06.010.

Recibido 27 de febrero de 2024
Aprobado para publicación 30 de octubre de 2024