



Hospital Angeles
HEALTH SYSTEM

Universidad Nacional Autónoma de México
División de estudios de posgrado.
Hospital Ángeles México.

TÍTULO

*Evaluación de la prevalencia de adenomiosis, su
concomitancia con leiomiomatosis y su correlación clínica
con el examen histológico.*

TESIS DE POSGRADO

Para obtener el título de especialista en ginecología y
obstetricia.

PRESENTA

Andrea Aranxa Icazbalceta Argáez

ASESOR

Dr. Miguel Antonio Ambás Argüelles

Ciudad de México, México Agosto 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Autorizaciones



Dra. María del Pilar Velázquez Sánchez
Jefe de la División de Educación Médica
Hospital Ángeles México



Dr. Francisco Javier Borrajo Carbajal
Profesor Titular del Curso de Ginecología y Obstetricia
Hospital Ángeles México



Dr. Mario Martínez Ruiz
Profesor Adjunto del Curso de Ginecología y Obstetricia
Hospital Ángeles México



Dr. Miguel Antonio Ambás Argüelles
Director de tesis
Hospital Ángeles México

Agradecimientos y dedicatorias.

A mis padres y familia

Mamá y Papá, ustedes son el motor que inspirará e impulsa mis sueños, no hay tesis en la que pueda terminar de escribir lo que ustedes han sido para mi y lo agradecida que estoy por darme todo lo que soy ahora. Sin ustedes esto no lo hubiera logrado, gracias por despertar conmigo desde el día uno, por acompañarme en cada momento, por vivir cada logro a mi lado, por no dejarme nunca sola, por creer y confiar en mi, por ser mi pilar en los momentos más difíciles, por abrazarme cuando sentía que ya no podía más, por enseñarme a ser empática con cada ser humano que se cruza en mi camino, por enseñarme a amar a mi familia y amigos, por caer y levantarse conmigo todos los días. No creo que exista nadie más afortunada que yo al tenerlos. Hoy cuando concluyo esta formación, les dedico a ustedes este logro amados padres. A mis hermanos, Julio, Melissa, Mi Tía Norma y mi Abuelita, mis tíos hermosos, Mi primo Isaac que es luz y amor y a mis ahora angelitos donde quiera que esten, Delia, Javier, Tío David, Abuelito se que estan orgullosos de mi y que estarán celebrando conmigo, y mis amigas que nunca me han dejado, los amo por siempre.

A mis maestros y a mi tutor.

“Dr. Miguel Antonio Ambás Argüelles”, gracias por su orientación y consejos, no solo en este trabajo tan importante, si no a lo largo de estos últimos años en donde nos dedicó tiempo y conocimiento a mis compañero y a mi y a lo largo de tantas generaciones, usted formó parte importante de esta historia con sus aportes y profesionalismo por lo que le estoy sumamente agradecida.

“Dr. Francisco Javier Borrajo Carbajal” “Dra. Maria del Pilar Velazquez Sanchez” “Dr. Mario Martinez Ruíz”, no hay palabras suficientes para agradecerles estos 4 años en los que estuvieron presentes en mi formación, en mis tropiezos y en mis logros, sus palabras fueron sabias, sus conocimientos rigurosos y precisos y como olvidar mi primera cesárea, por ello y por múltiples razones más, lo llevaré siempre en mi corazón. Gracias por su tiempo y dedicación, pero sobre todo agradezco a mi residencia por permitirme conocer y aprender de tres grandes personas y maestros. Gracias por alentarme cuando más lo necesitaba pero sobre todo por enseñarme el respeto, amor y pasión por lo que hacemos.

A todos mis maestros, a donde quiera que vaya, los llevaré conmigo en mí transitar profesional. Su semilla de conocimientos, germinó en el alma y en mi corazón. Gracias por su paciencia, por compartir sus conocimientos de manera profesional e invaluable, por su dedicación perseverancia y tolerancia, pero sobre todo por enseñarme a nunca olvidar el humanismo, la empatía y lo hermoso de nuestra profesión.

A mis compañeros:

“Mis amigos y compañeros de viaje, hoy culmina esta maravillosa aventura en la cuál estoy sumamente agradecida por haberla vivido a su lado, Nico, Mariana e Iris gracias por ser mi ejemplo, mis confidentes, mis hermanos y mi pilar en las horas mas difíciles, pero sobre todo gracias por alentarme con su constancia. Aprender a su lado ha sido un honor. Gracias a mis compañeros y colegas cada uno de ustedes deja huella en mi.

“Este logró se lo dedico a ustedes, Gracias por creer en mí”

Andrea.

Índice

1. INTRODUCCIÓN	3
2. JUSTIFICACIÓN	4
3. MARCO TEÓRICO	7
<i>Epidemiología</i>	7
<i>Factores de riesgo</i>	8
<i>Fisiopatología</i>	9
<i>Diagnóstico</i>	15
<i>Presentación clínica</i>	16
<i>Diagnóstico imagenológico</i>	17
<i>Diagnóstico histológico</i>	21
<i>Coexistencia con leiomiomatosis</i>	23
<i>Coexistencia con otras patologías</i>	25
<i>Tratamiento</i>	25
4. OBJETIVOS	30
5. HIPÓTESIS	31
6. METODOLOGÍA	32
MATERIAL Y MÉTODOS	32
<i>Diseño del estudio</i>	32
<i>Universo del estudio</i>	32
<i>Lugar de realización</i>	32
<i>Periodo de tiempo de realización</i>	32
<i>Criterios de inclusión</i>	32
<i>Criterios de exclusión</i>	32
<i>Criterios de eliminación</i>	33
<i>Descripción general del estudio y Análisis estadístico</i>	33
<i>Estandarización de instrumentos de medición</i>	33
<i>Limitaciones del estudio:</i>	33
<i>Recursos y financiamiento</i>	34
<i>Aspectos éticos y conflicto de interés</i>	34
7. RESULTADOS	35
8. DISCUSIÓN	44
9. CONCLUSIÓN	49
10. REFERENCIAS	50

1. INTRODUCCIÓN

La adenomiosis se define como la presencia de tejido glandular endometrial en el tejido miometrial; por lo general es un diagnóstico histopatológico que se encuentra asociado a otras patologías ginecológicas benignas del útero. La leiomiomatosis uterina es de las que más prevalecen en coexistencia con adenomiosis y que por lo general se presentan con molestias ginecológicas similares como dismenorrea, dolor pélvico crónico y hemorragia uterina anormal. La principal indicación de histerectomía es la leiomiomatosis uterina sintomática, sin embargo son pocas las pacientes a las cuales se les realiza histerectomía con el diagnóstico inicial de adenomiosis a pesar de ser la segunda patología más frecuente en los reportes histopatológicos. La controversia es acerca de si la adenomiosis es simplemente un hallazgo normal y común en las pacientes a las que se les realiza histerectomía o es una entidad que contribuye en la sintomatología asociada, y esta es subdiagnosticada. Por lo tanto, es importante investigar y correlacionar las características clínico-diagnósticas y demográficas con los hallazgos histopatológicos de las pacientes con adenomiosis y su relación con la leiomiomatosis uterina como la entidad benigna más común del cuerpo uterino.

2. JUSTIFICACIÓN

La adenomiosis es una enfermedad ginecológica benigna compleja. Se define histológicamente por la presencia de células glandulares endometriales dentro del miometrio; como resultado hay aumento en la angiogénesis, hipertrofia del músculo miometrial y en consecuencia crecimiento uterino.[1]

Las dos teorías más comunes respecto a la patogénesis de esta entidad postulan que ocurre a partir de la invaginación del endometrio basal hacia el miometrio o que surge de novo de la metaplasia de remanentes embrionarios Mülllerianos.[2] En la actualidad la adenomiosis sigue siendo poco descrita como entidad individual y en su mayoría el diagnóstico y el tratamiento concluye mediante la resección uterina y el estudio histopatológico. [3]

La adenomiosis es una entidad que coexiste y comparte características clínicas con otras entidades ginecológicas. Se presenta clínicamente como hemorragia uterina anormal, dismenorrea, dolor pélvico, e infertilidad.[4][5][6] El examen clínico por si solo no puede detectar adenomiosis, sin embargo nos provee información para la exclusión de otras patologías ginecológicas, así como su severidad y complejidad para el abordaje en el tratamiento definitivo. Sin embargo, el conocimiento de la enfermedad es limitado debido a la coexistencia con otras patologías a pesar de su alta prevalencia; por lo que son necesarios métodos de evaluación clínica como la historia clínica, el examen físico y ecográfico entre otros complementos para realizar el diagnóstico. [7]

Por otro lado, la leiomiomatosis como la entidad benigna más común del cuerpo uterino es una patología que se presenta con sintomatología en común con la adenomiosis. La leiomiomatosis uterina y la adenomiosis son dos entidades consideradas dependientes de estrógenos, las cuales tienen sintomatología y consecuencias reproductivas superpuestas; por ello el análisis de los factores de riesgo y epidemiológicos aportan información valiosa para la clasificación individual y el tratamiento de las patologías.[8][9]

La prevalencia de adenomiosis con leiomiomas se estima en el 35 a 55% de los casos,[10] y entre el 8,8 y 61,5 %. hasta el 20 % y 88,8 % en mujeres sintomáticas.[1] [11][12] Los estudios actuales demuestran que alrededor de 4 de 5 de los casos con adenomiosis coexisten con leiomiomas uterinos, y 1 de cada 5 úteros extirpados con leiomiomatosis tiene focos de adenomiosis, mientras que el 55 % de las muestras de adenomiosis revelan fibromas uterinos en desarrollo.[12] Sin embargo, se describe así que la tasa de detección depende de la cantidad y calidad de las muestras observadas puede variar del 31% al 62% en el mismo espécimen[11]; por lo que, existe controversia para definir a la adenomiosis como una entidad individual.

La falta de progreso en el estudio epidemiológico de la adenomiosis se deriva de los desafíos en el diseño de estudios epidemiológicos válidos, dado que el diagnóstico se ha basado históricamente en análisis retrospectivos de informes histopatológicos que se estiman por medio del análisis de los especímenes en la histerectomía, así como a la falta en la unificación en los criterios diagnósticos histológicos e imagenológicos.[1] [13] Por el contrario, en patologías que condicionan la reproducción como la endometriosis y leiomiomatosis, el avance es sustancial a diferencia de la adenomiosis, la cual se ha retrasado. [11][16]

Así mismo, existe un amplio espectro de definiciones histopatológicas de la adenomiosis, que generalmente se basan en la distancia a la que se ve el tejido similar al endometrio por debajo de los niveles más profundos del endometrio normal.[13] Aunque las clasificaciones no son del todo comparables entre sí, la gran mayoría se basan en dos criterios fenotípicos principales: por un lado, alteración de las capas internas versus externas del miometrio y, por otro lado, la naturaleza difusa y focal, con estos dos criterios, por lo general, superpuestos.[3][14][15]

Finalmente, la determinación de la prevalencia de adenomiosis en la población general, así como la inferencia sobre los factores de riesgo de la enfermedad no se seleccionan de manera independiente. Por ello, son necesarias conclusiones firmes sobre la epidemiología de la adenomiosis, incluyendo su prevalencia, sintomatología y factores de riesgo. La valoración sistemática y adecuada de ambas entidades

facilitará al clínico el manejo adecuado de dicha patología y permitirá el desarrollo de estudios homogéneos que puedan agruparse y compararse.[14]

Por consiguiente, el objetivo de la presente tesis es la correlación de los datos clínicos prequirúrgicos y demográficos con los hallazgos histopatológicos y su relación con la leiomiomatosis uterina como la entidad benigna mas común del cuerpo uterino así como demostrar que la adenomiosis es una entidad individual que favorece la sintomatología de las pacientes y es subdiagnósticada por el predominio en la frecuencia de otras patologías como la leiomiomatosis uterina.

3. MARCO TEÓRICO

Epidemiología

La prevalencia de adenomiosis, es decir la proporción de una población con la presencia de la enfermedad, es desconocida con exactitud. Las estimaciones se restringen a la población altamente seleccionada en mujeres sometidas a histerectomía, por lo que la verdadera proporción con enfermedad existente es desconocida.

El progreso en los estudios epidemiológicos ha sido deficiente ya que el diagnóstico de esta patología se realiza en su mayoría en las piezas de histopatología y esta, es concomitante con otras enfermedades benignas del útero y del tracto genital femenino.[1]. La población de estudio de pacientes con histerectomía está condicionada por la concomitancia con otras enfermedades benignas y del tracto genital femenino y por lo tanto es subestimada.[1][17] Las mujeres que requieren histerectomía tienen indicaciones médicas para hacerlo, incluidos síntomas graves que afectan la calidad de vida sin respuesta favorable al tratamiento conservador. Por otro lado, los casos de adenomiosis asintomática, que no reciben atención médica o que no se tratan con histerectomía, son otro motivo que dificulta las estimaciones reales.

La prevalencia de adenomiosis estimada en pacientes con histerectomía durante los últimos 50 años mediante los exámenes histopatológicos oscila entre 8,8 y 61,5 %.[1] [18] [7]; y en mujeres sintomáticas, entre el 20 % y el 88,8 %. [11] En población mexicana se ha estimado una prevalencia de 29.8% hasta 33.33%.[19][20] La variación en las estimaciones se puede atribuir a la falta de criterios histopatológicos estandarizados para el diagnóstico, así como el número variable de cortes y secciones de tejido en las muestras evaluadas por histerectomía. [1]

La verdadera incidencia de adenomiosis es desconocida y aun más compleja de estimar ya que existen pocos estudios poblacionales que la reportan. Se desconoce el alcance de la subestimación dada la inconsistencia de los estándares de diagnósticos

para detectar a la población asintomática, lo que dificulta la detección de adenomiosis en la población general. [1]

Los estudios de imagen por otro lado, han permitido el avance de la investigación en estudios epidemiológicos de prevalencia, impacto clínico, y en fertilidad, en la salud de la mujer. La correlación entre imágenes e histopatología continúa evolucionando. Actualmente, se puede diagnosticar a mujeres sintomáticas más jóvenes con adenomiosis, mediante resonancia magnética y ecografía transvaginal.[11] El acceso, la precisión y la implementación de técnicas de imagen más avanzadas ha permitido reconocer que el diagnóstico no invasivo puede ser muy preciso.[21][22][15] Alternativamente, estudios recientes han demostrado que la prevalencia de adenomiosis es más alta de lo que se creía anteriormente en mujeres más jóvenes en edad fértil. La diferencia entre la prevalencia en los estudios de imágenes y los basados en muestras patológicas probablemente se deba al sesgo de selección, ya que la histerectomía no sería una opción de tratamiento para las mujeres jóvenes que desean preservar la capacidad de procrear.[23]

Factores de riesgo

El escenario epidemiológico ha cambiado, y aunque el perfil de factores de riesgo más común incluye a mujeres mayores de 40 años de edad con antecedentes de multiparidad, cesárea previa o cirugía uterina; la enfermedad se diagnostica cada vez más en mujeres jóvenes, en pacientes con infertilidad, o en aquellos con dolor pélvico, dismenorrea y hemorragia.[24]

Edad.

En cuanto a la edad de presentación, del 70 al 80% de las mujeres histerectomizadas por adenomiosis se encuentran en la cuarta y quinta década de la vida; varios estudios informan una edad media mayor de 50 años para mujeres sometidas a histerectomía por adenomiosis.[18][25] Por otro lado, informes que utilizan criterios por resonancia magnética para el diagnóstico sugieren que la enfermedad puede causar dismenorrea y dolor pélvico crónico en adolescentes y mujeres en edad reproductiva más jóvenes

de lo que se había estimado anteriormente.[26] La presentación clínica puede ser significativamente más temprana de lo que se pensaba anteriormente y la adenomiosis en etapa temprana podría presentar fenotipos clínicos diferentes.[23] Otros factores de riesgo reproductivos pueden incluir menarquia temprana (≤ 10 años), duración del ciclo menstrual más corto (≤ 25 días) y el uso de terapia hormonal de reemplazo. [1]

Multiparidad y cirugía uterina.

En los casos de multiparidad la fisiopatología implica la alta probabilidad de rotura en la unión endometrio-miometrial, lo que lleva al crecimiento de elementos glandulares dentro del miometrio. Esta misma hipótesis etiológica puede aplicarse a la cirugía uterina donde la interrupción del embarazo, legrado uterino instrumentado y el parto por cesárea se han asociado con mayor tasa de adenomiosis.[27] Panganamamula UR y cols, en un estudio retrospectivo, no encontraron asociación con ninguna cirugía en específico, pero el antecedente de cualquier cirugía uterina previa aumentaba el riesgo de adenomiosis (48,8 % - 41,0 %, Odds ratio 1.37).[28] Sin embargo, no todos los estudios epidemiológicos han demostrado estas asociaciones. Por otro lado, mientras que el aumento de la paridad se puede asociar con mayores tasas de adenomiosis, se observa lo contrario en pacientes con leiomiomas, en quienes la paridad se asocia con menor riesgo de enfermedad.[29]

Tabaquismo

El tabaquismo, como en la endometriosis, podría actuar como factor protector debido al efecto sobre los niveles reducidos de estrógeno circulantes.[30], [31] Sin embargo, la evidencia sobre la asociación entre el tabaquismo y la adenomiosis es controvertida. Existe evidencia de que no hay asociación entre la adenomiosis y el tabaquismo y por otro lado, algunos estudios reportan tasas más altas de adenomiosis en mujeres con antecedentes de tabaquismo. [7]

Fisiopatología

Existe una serie de teorías fisiopatológicas que pueden conducir al desarrollo de la adenomiosis. La teoría más común de la patogenia de la adenomiosis postula que

ocurre como consecuencia de la invaginación del endometrio basal en el miometrio o que surge de la metaplasia de los restos embrionarios de los conductos de Müller.[2] Los mecanismos patogénicos del desarrollo de la adenomiosis aún son discutibles; sin embargo, la alteración en las hormonas esteroideas sexuales, inflamación, proliferación celular alterada y la angiogénesis son los mecanismos patogénicos clave del dolor, hemorragia e infertilidad en la adenomiosis.[32] Aunque la adenomiosis es una enfermedad ginecológica benigna, muestra crecimiento invasivo característico del epitelio cilíndrico del endometrio así como de las células del estroma. El mecanismo molecular responsable de su patogenia aún no se ha determinado en su totalidad.[32] Se han propuesto dos teorías principales para explicar el desarrollo de la adenomiosis: la teoría de la invasión directa y la teoría del residuo mulleriano.

Teoría de la invasión directa

La más conocida de estas teorías sostiene que la adenomiosis es el resultado de la extensión por debajo del endometrio desde la cavidad uterina debido al colapso de la capa basal del endometrio y que el aumento de la invasividad de las células endometriales puede ser responsable del desarrollo de la adenomiosis.[32], [33]

El plegamiento del endometrio con penetración directa en el miometrio es el mecanismo que se describe con mayor frecuencia. El daño a la interfase endometrial-miometrial a través del embarazo, las incisiones en el miometrio, el desarrollo de leiomiomas y el paso de los años en relación a la edad, predisponen a la pérdida de continuidad en esta zona o estructura anatómica y con ello ocurren mecanismos de daño celular y reparación que llevan a la proliferación endometrial.[34]–[36] El daño de la membrana basal a través de varias metaloproteinasas está implicado en el inicio del daño tisular en esta área, así como factores otros agentes a saber como: factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), ciclooxygenasas y precursores de células madre desempeñan un papel en el inicio, persistencia y progresión de la enfermedad.[37], [38]

Dentro de las teoría, el daño tisular o la lesión en la unión endometrial-miometrial conduce a inflamación y producción local de estrógenos, la cual perpetúa la peristalsis uterina mediada por oxitocina y prostaglandinas ocasionando contracciones

miometriales crónicas que se exacerban con ciclos repetitivos, lo que lleva a la migración de células endometriales al miometrio y al establecimiento de la enfermedad. [1][2] El endometrio ectópico dentro del miometrio generalmente se asocia con hiperplasia del músculo liso, lo que explicaría la hipertrofia miometrial y el crecimiento uterino en las pacientes con adenomiosis.[34]

Teoría del residuo mulleriano

Esta teoría alternativa, propone que las lesiones adenomióticas pueden originarse de novo a partir de la metaplasia del desplazamiento de restos embrionario mullerianos o bien, a partir de la diferenciación de células madre adultas[32], [39]

Los conductos de Müller son estructuras embriológicas primordiales que se desarrollan para formar el tracto uterino femenino durante la vida fetal (útero, trompas de Falopio y parte superior de la vagina). Estos conductos consisten en epitelio superficial y el mesénquima de la cresta urogenital subyacente, con la capacidad de diferenciarse en glándulas endometriales y estroma.[36] La hipótesis se origina con el argumento de los cambios metaplásicos de los restos müllerianos pluripotentes embrionarios e intramiometriales en la pared uterina adulta, los cuales pueden conducir al establecimiento de tejido endometrial ectópico nuevo dentro de la pared miometrial, originando lesiones adenomióticas.[40] Del mismo modo, la histología de la endometriosis revela características típicas de la adenomiosis con hiperplasia del músculo liso y fibrosis, los nódulos endometriósicos profundos también se han propuesto como una posible consecuencia de la diferenciación de remanentes mülleriano.[40] El mismo proceso puede explicar cómo las células endometriales ectópicas pueden penetrar la pared uterina o la parte posterior del cuello uterino y formar un nódulo adenomiótico uterino o cervical, que puede extenderse posteriormente en dirección a la pared exterior del recto.[39], [40] Las lesiones profundas son diferentes de la endometriosis peritoneal, y su histología es parecida a la de la adenomiosis uterina. Es el caso de la adenomiosis confirmada en la pared uterina muscular rudimentaria, reportada en pacientes con síndrome de Rokitansky-Kuster-Hauser en la ausencia de endometrio funcional.[41] En conclusión, incluso si existe una fuerte evidencia en apoyo de la teoría de la invaginación, el desarrollo de

novo de lesiones adenomióticas también es una posibilidad que no debe descartarse.[2], [36], [41]

Angiogénesis

La presencia de elementos celulares en la vasculatura de las pacientes con adenomiosis es uno de los mecanismos explícitos en la fisiopatología de la adenomiosis. Un estudio realizado por Meenkshi M, y cols, sugiere el rol del sistema vascular en el inicio y la progresión de la enfermedad mediante la presencia de células perivasculares multipotenciales en los vasos sanguíneos uterinos que se encuentran predominantemente en los úteros de pacientes con adenomiosis.[42] Sin embargo, el rol de la angiogenesis se explica mediante distintos mecanismos. La angiogenesis es el proceso de crecimiento capilar a partir de otros vasos sanguíneos ya existentes, lo cual ocurre en procesos tanto fisiológicos como patológicos en respuesta a cambios celulares, gasto metabólico y factores proangiogénicos.[38] Este proceso también ocurre de manera fisiológica durante la fase proliferativa del ciclo menstrual, cuando el endometrio prolifera, se regenera y es esencial para una implantación embrionaria exitosa. La noción de que el endometrio ectópico presenta aumento de la vascularización sugiere que libera factores que señalan la vasculatura inactiva para iniciar la angiogénesis.[43] Este mecanismo se describió por primera vez en el campo de investigación sobre el cáncer. Las células tumorales mutan para iniciar la producción de factores angiogénicos, que es el evento iniciador de la formación de nueva vasculatura. A este evento se le denomina interruptor angiogénico.[44]

Existen múltiples marcadores vasculares proangiogénicos que se elevan en el endometrio ectópico y otros en el endometrio eutópico. Así mismo, se han descrito marcadores antiangiogénicos como E-cadherina, subunidad 3 del factor de iniciación de la traducción eucariota y el gen asociado con la mortalidad inducida por interferón retinóico 19 que reducen su expresión en el endometrio ectópico así como la IL-10 que se reduce en el endometrio eutópico.[43] La presencia de algunos marcadores proangiogénicos como NF- κ B nuclear p65 y TF se correlacionaron con la presentación de la hemorragia uterina anormal en pacientes con adenomiosis.[43]

La angiogénesis anormal puede ocurrir debido a la expresión de genes reguladores de la angiogénesis, como los genes que regulan el VEGF. La sobreexpresión de VEGF conduce a un aumento de la angiogenesis, disminución de la cobertura de pericitos y aumento de la permeabilidad y fuga vascular.[43] La vasculatura con sobreexpresión de factores proangiogénicos tiende más a la hemorragia lo que explicaría la etiología de la hemorragia uterina anormal. [43], [45]

Estrógeno

El estrógeno es un factor crucial en la etiología de la adenomiosis, principalmente provoca la movilización de microvasos.[46] En el Estudio Teachers de California, la exposición prolongada a estrógenos, como la menarquia temprana y los ciclos cortos se informaron como los factores de riesgo más importantes.[17] La exposición estrogénica prolongada y en altos niveles contribuye en la fisiopatología de la adenomiosis; por lo que, a mayor edad, mayor exposición estrogénica y mayor riesgo de adenomiosis. [47] Las hormonas esteroideas juegan un papel central en la etiología de la adenomiosis. La producción suprafisiológica de estrógenos (hiperestrogenismo) debido a la actividad paracrina local en el endometrio eutópico y ectópico de pacientes con adenomiosis puede ser un estado preliminar que contribuya al origen de la enfermedad.[2],[47]

Infertilidad

La infertilidad afecta al 12% de la población en edad reproductiva. El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) define infertilidad como “La imposibilidad de lograr un embarazo exitoso después de 12 meses o más de relaciones sexuales regulares sin protección”. [48] En la actualidad muchas teorías acerca de la fisiopatología de la infertilidad es asociada a la adenomiosis y es analizada mediante muchos enfoques con el objetivo de lograr embarazos deseados. La evidencia en la actualidad para infertilidad y adenomiosis no son contundentes, a menudo no se asocia con infertilidad, aunque esto puede deberse en parte a su presentación en la cuarta y quinta década de la vida; sin embargo, dado que las mujeres en la actualidad retrasan

el embarazo hasta este momento, cada vez hay más pruebas de que hay un impacto tanto en el embarazo espontáneo como asistido cuando hay adenomiosis.[34], [49] La adenomiosis está asociada con menores tasas de embarazo en mujeres tratadas con métodos de fertilización invitro (FIV). [50]

La angiogénesis es importante en la fisiopatología relacionada con la infertilidad.[43] Existe evidencia indirecta que apoya la relación entre el aumento de los marcadores angiogénicos en el endometrio y la menor probabilidad observada de embarazo clínico así como el incremento en el riesgo de aborto espontáneo en población en tratamiento y métodos de fertilización invitro.[5], [43], [51], [52] La fisiopatología de la adenomiosis que explica el fracaso de la implantación sigue sin ser concluyente. Las hipótesis incluyen varios mecanismos biológicos como alteraciones en el ambiente inmunológico del endometrio, el aumento de la producción local de estrógenos debido a la sobreexpresión de P450, alteraciones en la apoptosis y aumento de la angiogénesis en el endometrio.[32], [53] Por otro lado, la adenomiosis puede contribuir a cambios en la arquitectura y función miometrial normal al alterar el peristaltismo miometrial interno. El aumento del peristaltismo a la mitad del ciclo puede afectar negativamente al transporte de espermatozoides y en la fase lútea, donde normalmente es inactiva, se presenta con hiperperistaltismo el cual produce un impacto negativo en la mecánica de la implantación. [24], [43]

Finalmente, la adenomiosis puede resultar en una decidualización endometrial desordenada que reduce la receptividad endometrial, una circunstancia asociada con la presencia de defectos u otras anomalías en los marcadores de implantación medibles.[43], [54] A partir de esto se establece la idea de que la adenomiosis impacta negativamente en el endometrio. El tratamiento se ha dirigido a controlar los síntomas y mejorar las opciones en fertilidad; sin embargo, se necesitan estudios para demostrar mecanismos fisiopatológicos concluyentes.

Implicaciones en el embarazo

La adenomiosis no solo se ha asociado a infertilidad primaria, estudios grandes reportan asociación a complicaciones perinatales.[55] Un metaanálisis del 2019 que analizó complicaciones perinatales, concluyó que las mujeres con adenomiosis tienen mayor riesgo de tener parto pretérmino (OR, 3.05), fetos pequeños para la edad gestacional (OR, 3.22), y preeclampsia (OR, 4.35).[56] Otros estudios han seguido a estas mujeres a través de embarazos posteriores y se ha observado un mayor riesgo de resultados adversos del embarazo. Estos incluyen aborto espontáneo, parto prematuro, ruptura prematura de membranas antes del trabajo de parto, pequeño para la edad gestacional, bajo peso al nacer y preeclampsia, entre otros.[57] A pesar de la evidencia de resultados adversos del embarazo, no existen estrategias establecidas para estratificar o prevenir ninguno de estos resultados.[56]–[58]

Diagnóstico

La patogenia compleja y la presentación variable de la adenomiosis la convierten en una de las etiologías más difíciles de diagnosticar y tratar del grupo en la clasificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) de hemorragia uterina anormal (PALM-COIN). [13], [34] En consecuencia a la falta en la estandarización general sobre qué criterios deben usarse para definir normalidad, el sistema de clasificación de la FIGO fue desarrollado con contribuciones de un grupo internacional de investigadores.[59] El sistema se construyó mediante acuerdos universales para simplificar y reemplazar la terminología con el objetivo de reconocer que cualquier paciente podría tener algún espectro de estas entidades y su sintomatología.

El sistema de clasificación se estratifica en nueve categorías básicas que se ordenan según las siglas PALM-COIN: Pólipo, Adenomiosis, Leiomioma, Malignidad e hiperplasia, Coagulopatía, Trastornos ovulatorios, Endometriales, Iatrogénicos y No clasificables.[60] En general, los componentes del grupo PALM son entidades discretas (estructurales) que se pueden medir visualmente, mediante el uso de técnicas de imagen y mediante el uso de histopatología y facilita el abordaje diagnóstico de las entidades que comparten sintomatología en común. La

adenomiosis y la leiomiomatosis pertenecen a la categoría de etiología estructural por su similitud en cuanto a su forma de presentación clínica y debido a su coexistencia; lo que dificulta el diagnóstico diferencial entre estas dos patologías.[60]

Presentación clínica

La presentación clínica como lo es el dolor pélvico, dismenorrea, hemorragia transvaginal e infertilidad son los principales síntomas y motivos de consulta de la adenomiosis; existe evidencia cada vez mayor que respalda el papel importante de esta enfermedad en la sintomatología clínica y la reducción en las tasas de fecundidad que interfiere con la calidad de vida y las intervenciones en reproducción asistida.

La adenomiosis es un trastorno que también es diagnosticado clínicamente, por lo tanto, la sospecha clínica es muy importante. Sin embargo, la tasa de detección únicamente por hallazgos clínicos oscila entre el 2,6% y el 26%, el resto se estima en diagnóstico histológico definitivo mediante la muestra de histerectomía.[25] Finalmente, aunque parece haber relación entre la adenomiosis y varios síntomas en algunas mujeres, es evidente que muchas son asintomáticas. No está claro por qué existe tal variación y si el fenotipo de la enfermedad podría contribuir a estas observaciones.

Dolor pélvico y dismenorrea.

La dismenorrea es uno de los síntomas más frecuentes en mujeres con adenomiosis.[34] Se ha descrito el aumento en los receptores de oxitocina en las mujeres de este grupo en comparación con las mujeres que no tienen la enfermedad, lo que estimula la motilidad miometrial que explicaría el dolor asociado a dismenorrea.[61] La presencia de endometriosis concomitante crea desafíos al discernir la etiología del dolor pélvico. Los síntomas que históricamente se atribuyen a la endometriosis en realidad podrían ser causados por adenomiosis.

Estudios observacionales que evaluaron la asociación entre hallazgos morfológicos ultrasonográficos de adenomiosis y la evaluación cuantitativa del dolor menstrual mediante escalas numéricas, demostraron que las mujeres con características

ecográficas de adenomiosis tienen dolor menstrual más intenso que las mujeres sin estas características.[62] Así mismo, existe evidencia que demuestra la correlación entre la profundidad del compromiso de la adenomiosis y la presencia de dismenorrea, así como del volumen y el número de focos de tejido glandular en el miometrio.[13]

En el caso de la leiomiomatosis en concomitancia con adenomiosis; estudios recientes sugieren que hay formas en las que las mujeres que se someten a histerectomía con adenomiosis difieren de las mujeres que solo tienen leiomiomas. Se ha demostrado que las mujeres con adenomiosis tienen pesos uterinos más bajos, dismenorrea severa, dispareunia, dolor pélvico y más síntomas específicos de la enfermedad en comparación con las mujeres únicamente con leiomiomatosis.[63], [64]

Hemorragía uterina anormal

La hemorragia uterina anormal, se define como la pérdida excesiva de sangre menstrual que altera la calidad de vida de la mujer. La hemorragia uterina anormal puede estar relacionado con el aumento de la superficie del útero, sobreexpresión de mediadores inflamatorios en el tejido adenomiótico y disfunción contráctil del músculo liso uterino como resultado del endometrio ectópico.

Ocurre en aproximadamente el 50 al 60 % de las pacientes con adenomiosis.[65] Sin embargo, algunos autores sugieren que no existe ninguna relación entre la hemorragia uterina anormal y la adenomiosis, mientras que otros informan que la enfermedad se asocia a la severidad en la pérdida de sangre menstrual. [1]

Diagnóstico imagenológico

El advenimiento de técnicas de imagen que son relativamente sensibles para el diagnóstico adenomiosis ha brindado la oportunidad de estimar la prevalencia general del trastorno en mujeres que no se someten a histerectomía.

Ultrasonido

La sensibilidad y especificidad de la ecografía transvaginal para el diagnóstico de adenomiosis va desde el 87.1% al 57.4% y 97.5% al 60.1% respectivamente.[66] El

ultrasonido es altamente subjetivo y dependiente del operador, los umbrales verdaderos diferirán debido a la variación individual del ultrasonografista en la interpretación de la prueba. Esto puede verse afectado por la experiencia del operador, el acceso a distintos equipos de ultrasonografía y su resolución y el empleo de imágenes fijas; los operadores de ultrasonido más experimentados podrán reconocer los cambios a menudo sutiles en las imágenes y que pueden denotar la presencia de la enfermedad.[66]

Existen características ecográficas que orientan a los especialistas y que son más confiables en el diagnóstico de adenomiosis. El diagnóstico de adenomiosis mediante ultrasonografía en la actualidad se realiza si una o más de las siguientes características están presentes: engrosamiento miometrial asimétrico, quistes miometriales, estrías lineales, sombras paralelas, adenomiomas, islas hiperecoicas y la unión endometrial-miometrial irregular en modo B o imágenes 3D.[67]–[69][68]

Se han llevado a cabo muchos estudios para evaluar las características ultrasonográficas con mayor sensibilidad. Katherine Dartmouth en un metaanálisis menciona que los criterios con mayor sensibilidad para el diagnóstico de adenomiosis es la presencia de miometrio heterogéneo, estrías miometriales lineales y la delimitación anormal de la unión endometrio-miometrio; el resultado negativo para estas características ecográficas reduce la probabilidad de que la enfermedad esté presente.[66]

Por lo general un solo criterio ultrasonográfico realiza el diagnóstico de la patología. El Grupo Internacional de Análisis de Tumores Endometriales (IETA) se estableció para clasificar las características ecográficas de las lesiones endometriales e intrauterinas. Los criterios de consenso recibieron el acrónimo MUSA (Evaluación Sonográfica Morfológica del Útero).[69]

Las características propuestas para el diagnóstico ultrasonográfico de adenomiosis que establece el grupo IETA se resumen en la siguiente **tabla (1)**.

Ubicación	-Anterior -Posterior -Lateral izquierda -Lateral derecha
Clasificación de las lesiones	-Focales -Difusas
Quistes intralesionales	-Presentes -Ausentes
Afección del miometrio	-Limitado a la porción interna -Invasión del cuerpo uterino -Contacto con la serosa
Extensión de la enfermedad (porcentaje en el volumen uterino).	<25% 25-50% >50%
Tamaño de las lesiones	(milímetros/centímetros)

Tabla 1.[69]

Características ultrasonográficas para el diagnóstico de adenomiosis. IETA. Evaluación sonográfica Morfológica del útero (MUSA)
 Van den Bosch, T.; Dueholm, M.; Leone, F.P.G.; Valentin, L.; Rasmussen, C.K.; Votino, A.; Van Schoubroeck, D.; Landolfo, C.; Installé, A.J.F.; Guerriero, S.; et al. Terms, definitions and measurements to describe sonographic features of myometrium and uterine masses: A consensus opinion from the Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) group. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2015, 46, 284–298

La adenomiosis rara vez es una condición aislada; por lo regular existen otras patologías en coexistencia y ciertas características pueden imitar la condición.[70] Además, está documentado que la sensibilidad del ultrasonido transvaginal es limitada en úteros grandes (volumen >300 a 400 cc) o con fibromas grandes o múltiples, donde no siempre es posible examinar completamente el miometrio. [66], [71] En general, no se ha demostrado correlación directa entre las representaciones ecográficas de la extensión de la enfermedad y los síntomas. Algunos autores sugieren que esto puede estar relacionado a la coexistencia con otras patologías o a que la extensión de la enfermedad no es el factor determinante de la severidad de los síntomas.[70]

En cuanto al diagnóstico diferencial entre leiomiomatosis uterina y adenomiosis; los bordes irregulares y borrosos caracterizan a las lesiones focales o los adenomiomas y, si se dispone de Doppler color, los vasos sanguíneos discurren a través de la lesión visible por ecografía. Por el contrario, los leiomiomas tienden a tener un margen más definido y distorsionan el miometrio circundante; si se utiliza Doppler color, los vasos tienden a agruparse alrededor de la tumoración.[72]

En la siguiente **tabla (2)** se resumen los hallazgos ultrasonográficos en el diagnóstico diferencial ecográfico entre leiomiomatosis y adenomiosis.

Tabla 2.[69]

Característica	Leiomiomatosis	Adenomiosis
Contorno seroso del útero	Lobulado o regular	A menudo, útero agrandado globalmente.
Definición de lesión	Bien definida	Mal definida en adenomiosis difusa (el adenomioma puede estar bien definido).
Simetría de las paredes uterinas	Asimétrica en presencia de lesión(es) bien definida(s)	Asimetría miométrica anteroposterior
Lesión		
Contornos	Bien definido / Definido.	Mal definido
Forma	Redonda, ovalada, lobulada	Mal definida
Perímetro	Liso	Irregular o mal definido
Borde	Hipo o hiperecogénico	Sin borde
Sombras	Sombras de borde, sombras internas (a menudo en forma de abanico)	Sin sombras en los bordes, en forma de abanico sombreado.
Ecogenicidad	Uniforme: hiper-, iso-, hipocogénica No uniforme: ecogenicidad mixta No uniforme: ecogenicidad mixta	No uniforme: ecogenicidad mixta -Quistes, islas hiperecogénicas, líneas y brotes subendometriales
Vascularidad	Flujo circunferencial	Flujo transiesional
Zona de unión. [Junctional zone (JZ) (siglas en inglés)]		
JZ espesor, regularidad	Sin aumento en el grosor; regular o no es visible	aumento espesor; Irregular o mal definida.
JZ interrupción	Interrupción o sobrecarga JZ en áreas con lesiones o FIGO tipo 1-3	JZ interrumpida (incluso en ausencia de lesiones localizadas).

Resonancia magnética

Una nueva dimensión para el diagnóstico de la adenomiosis llegó con el empleo de la resonancia magnética nuclear (RMN). La RM tiene sensibilidad del 77 % y especificidad del 89 % para el diagnóstico de adenomiosis, la cuál parece ser prometedora para el abordaje y diagnóstico de la enfermedad.[73] Sin embargo, la interpretación de las imágenes debe tener en cuenta una serie de variables que incluyen la edad, la fase del ciclo menstrual, la gravidez, la paridad, el estado hormonal, la cirugía uterina previa y las contracciones uterinas.[70]

La adenomiosis ocurre cuando la interfaz normal entre la capa basal del endometrio y el miometrio se interrumpe, lo que provoca la invasión de glándulas endometriales ectópicas en el miometrio; esta invasión puede ser difusa o focal, puede afectar cualquier parte del útero y puede ser evaluada mediante resonancia magnética.[25]

Se demostró que la RM es uno de los estudios complementarios más útiles para diferenciar entre los fibromas uterinos y adenomiosis.[70]

El acceso limitado a la resonancia magnética dificulta su empleo, por lo que se propone que los criterios ecográficos para la adenomiosis comprendan los requisitos mínimos para establecer el diagnóstico.

Diagnóstico histológico

El diagnóstico definitivo de adenomiosis es mediante el estudio histopatológico, el cual requiere un diagnóstico invasivo mediante el análisis de la muestra de histerectomía; sin embargo, este puede no ser deseado por la paciente. Otro método diagnóstico con la misma sensibilidad es mediante biopsia dirigida de las lesiones, sin embargo la utilidad de la biopsia para el diagnóstico permanece en duda, ya que puede pasar por alto las lesiones reales.[74] Por otro lado, algunos autores concluyen que la adenomiosis se puede diagnosticar no solo de la manera tradicional, sino también con la ayuda de la biopsia obtenida mediante la histeroscopia y laparoscopia.[75], [76]

La amplia variación en los criterios histológicos se atribuye a la falta de criterios histopatológicos estandarizados para el diagnóstico. [1] El diagnóstico es limitado por el uso de evaluaciones rutinarias que no analizan sistemáticamente el miometrio. Generalmente se acepta el hallazgo de tejido glandular y estromal dentro del miometrio y la profundidad a la que esto ocurre desde el endometrio eutópico donde no hay membrana basal; este último hallazgo es más problemático, ya que la penetración en el miometrio puede depender del ángulo de corte durante la preparación de la muestra y de la irregularidad natural del borde endometrial-miometrial. Por lo tanto, la medida en que se seccionó el útero es un factor que puede contribuir en las estimaciones en la frecuencia.[77]

En una revisión sistemática, Munro, M. analiza y describe 9 clasificaciones histológicas distintas para adenomiosis; concluyendo que con frecuencia se observa un sobrediagnóstico de adenomiosis, y alta variabilidad interobservador en estudios multicéntricos[13] La variabilidad entre patólogos oscila entre el 10 al 88%.[78] Por lo

tanto, la variabilidad interobservador es otro de los factores importantes que demuestran la necesidad en la sistematización de la clasificación histopatológica de la adenomiosis.

La adenomiosis uterina es una enfermedad caracterizada por la presencia de glándulas endometriales y estroma dentro del miometrio uterino. Macroscópicamente, los nódulos adenomióticos se reconocen como nódulos duros fibróticos y elásticos en el miometrio uterino. Las glándulas endometriales ectópicas y el tejido del estroma están microscópicamente rodeados por células musculares lisas hiperplásicas e hipertróficas.[14]

Microscópicamente, las glándulas endometriales y el estroma dentro de los focos de adenomiosis son similares a la capa basal en el endometrio eutópico donde normalmente se forma una estructura glandular compleja conectada horizontalmente, la cual es distinta de las glándulas aisladas, no ramificadas y dispuestas longitudinalmente del endometrio funcional.[40]

Al igual que las glándulas basales del endometrio eutópico, las glándulas endometriales suelen estar inactivas. Por otro lado, en endometriosis la mayoría de las glándulas son funcionales, lo cual es uno de los puntos de diferenciación importantes entre adenomiosis.[79] Aproximadamente el 10% de los pacientes con adenomiosis suelen tener cambios fibróticos extensos en lugar de estroma endometriode con o sin hiperplasia del músculo liso circundante.[80]

La controversia a lo largo de los años es consecuencia de la distinción entre adenomiosis y tejido miometrial normal. Múltiples investigadores han sugerido un consenso más estricto de criterios diagnósticos más precisos para evitar el sobrediagnóstico de esta patología. Sin embargo, falta un consenso general para definir criterios histológicos sólidos para el diagnóstico microscópico de adenomiosis.[81]

Existe un espectro de definiciones histopatológicas del trastorno que generalmente se han basado en la distancia a la que se ve el tejido similar al endometrio por debajo de

los niveles más profundos del endometrio normal.[13] Aunque las clasificaciones no son del todo comparables entre sí; la gran mayoría se basan en dos criterios fenotípicos principales: por un lado, alteración de las capas internas versus externas del miometrio y, por otro lado, la naturaleza difusa y focal, con estos dos criterios, por lo general superpuestos.[14][15][3]

Finalmente, es importante distinguir entre el definir adenomiosis histopatológicamente, es decir, presencia o ausencia del trastorno, y el usar las características histopatológicas para categorizar hallazgos para definir los fenotipos que podrán ser útiles en investigación y atención clínica.[74]

La adenomiosis de tipo difuso se ha descrito como el fenotipo más común.[82] Por otro lado la presencia de hemorragia uterina se ha detectado con mayor frecuencia en el tipo de adenomiosis nodular y las pacientes asintomáticas presentan con mayor frecuencia el fenotipo difuso. Al mismo tiempo, las patologías endometriales como polipos e hiperplasia endometrial entre otras, se han asociado más frecuentemente en el fenotipo de adenomiosis difusa, después de los leiomiomas.[82] Se han propuesto algunos sistemas de clasificación que se han relacionado con la gravedad de los síntomas y la respuesta a los tratamientos conservadores.[83]

Los patólogos han establecido una serie de recomendaciones para clasificar la adenomiosis, sin embargo existen múltiples criterios los cuales no se han adoptado de manera universal para estudios controlados.

Coexistencia con leiomiomatosis

La leiomiomatosis es la patología benigna del útero más común. En la serie de Filip G y cols, la prevalencia de leiomiomatosis fue de 70.7%. [18] Tanto los leiomiomas uterinos como la adenomiosis a menudo coexisten en el mismo útero; por lo tanto, distinguir entre dos condiciones con síntomas similares puede ser problemático.

El adenomioma y el leiomioma no son la misma entidad, los leiomiomas están rodeados por una pseudocápsula y esta cápsula facilita la escisión de las lesiones. Por otro lado, en los adenomiomas, la escisión suele ser un desafío debido a la ausencia

de una pseudocápsula.[84] El término adenomioma, se utilizó durante la segunda mitad del siglo XIX y las primeras tres décadas del siglo XX, para referirse tanto a la adenomiosis como a la endometriosis. Hoy en día, el término se refiere a la presencia de un nódulo adenomiótico diferenciado bien definido dentro del miometrio. Una variedad rara es el adenomioma extrauterino que puede surgir en el ovario, el intestino, el epiplón o en otros lugares.[82]

Existen otras entidades similares como el adenomioma polipoide y el pólipo adenomiomatoso; los términos, que pueden referirse a la misma entidad, describen estructuras polipoides que contienen endometrio y miometrio. El adenomioma polipoideo atípico o adenomiofibroma, se distingue porque el componente epitelial presenta atipia y posible metaplasia escamosa. Estas lesiones son reportadas con poca frecuencia en la literatura.[70], [85]

Entre las mujeres con leiomiomas, la prevalencia informada de adenomiosis varía ampliamente 15 y 57%.[86] En una revisión sistemática con meta-análisis en población de Oriente Medio, la prevalencia de fibromas uterinos y adenomiosis en mujeres fue del 30,6 % y 30,8 %, respectivamente.[87] Por otro lado una incidencia mayor de leiomiomas ha sido reportada por Yu, O y cols en mujeres diagnosticadas con adenomiosis (47.6%).[88] En otra revisión, alrededor del 75% de los úteros de mujeres sintomáticas con adenomiosis también tenían leiomiomas y el 42,4% de aquellas con leiomiomas también tenían adenomiosis. [18]

La presencia concomitante de adenomiosis y leiomiomas es mas frecuente en las mujeres sintomáticas que en las posmenopáusicas 30 % frente al 14%.[18] Por lo que, se cree que la adenomiosis contribuye en la severidad de los síntomas en las mujeres con leiomiomatosis.

En mujeres con ambas patologías se presenta mayor frecuencia de dolor pélvico en comparación con mujeres unicamente con leiomiomatosis. Alternativamente, el sangrado posmenopáusico es más común en mujeres con adenomiosis y leiomiomas

en concomitancia.[9][86] Por lo tanto, se deberá considerar la coexistencia de las dos patologías en mujeres que sufren de sangrado menstrual abundante y dolor menstrual.

Coexistencia con otras patologías

La adenomiosis también puede coexistir con otras patologías. Se estima una prevalencia en concomitancia con adenomiosis de 11.2% de polipos endometriales, 12.2% hiperplasia endometrial, 2.5% atrofia endometrial, 0.8% carcinoma endometrial, y otras patologías endometriales inespecíficas (endometrio inactivo, endometrio crónico inespecífico y endometrio autolítico) en el 5,7% de las pacientes.[82]

Entre otras patologías con indicación quirúrgica, la prevalencia de adenomiosis en la histerectomía varía del 20 % al 31 % para el prolapso de órganos pélvicos y del 26 % al 49 % en presencia de menorragia y hemorragia uterina anormal.[70]

La asociación entre la adenomiosis y endometriosis se debate sobre si son entidades separadas o podrían ser la misma entidad. Los estudios de imagen ciertamente respaldan una alta asociación de adenomiosis con endometriosis y se postulan vías patogénicas similares para el desarrollo de ambas enfermedades.[89], [90]

Entre las mujeres con endometriosis, la prevalencia de adenomiosis diagnosticada por histopatología en la cirugía varía sustancialmente entre el 15 y el 31%.[70] Datos opuestos de un estudio retrospectivo de 594 mujeres que se sometieron a histerectomía no reportaron aumento en la asociación entre adenomiosis y endometriosis.[79] Existe la posibilidad de que la endometriosis esté presente y no reportada, sin embargo se ha observado una mayor prevalencia de adenomiosis entre mujeres con endometriosis e infertilidad, que sin la presencia de adenomiosis; por lo que de no ser el factor individual absoluto, si podría contribuir como un factor determinante en la severidad de los síntomas.

Tratamiento

El tratamiento de la adenomiosis dependerá de la presencia de síntomas específicos asociados a esta entidad. Las opciones de tratamiento dependerán de la edad de la

paciente y los deseos de fertilidad entre los que se incluyen tratamiento médicos farmacológicos, opciones quirúrgicas, intervenciones radiológicas y ecográficas, o la combinación de estas opciones.[91]

La adenomiosis tiene un efecto perjudicial sobre los resultados clínicos en los métodos de fertilización invitro.[92] Las tasas de implantación, embarazo clínico por ciclo, embarazo clínico por transferencia de embriones, embarazo en curso, y nacidos vivos entre las mujeres con adenomiosis son significativamente más bajas que en aquellas sin adenomiosis.[92] La tasa de aborto espontáneo en mujeres con adenomiosis también se ha reportado mayor que en aquellas sin adenomiosis.[57], [58]

La tendencia creciente hacia la maternidad tardía en los últimos años justifica el tratamiento conservador prolongado. Han surgido diversas terapias farmacológicas que afirman tener eficacia en la adenomiosis.[93]

Dentro del espectro de las opciones terapéuticas disponibles para la adenomiosis, la histerectomía se considera el estándar de oro. A pesar de que la histerectomía ofrece la resolución completa y erradica todos los síntomas de la adenomiosis, todavía no es ampliamente aceptada por las pacientes que desean preservar el útero con fines reproductivos o electivos, o aquellas que no son médicamente aptas para la cirugía y que no aceptan el tratamiento por los riesgos operativos y complicaciones posoperatorias.

Tratamiento médico y conservador

El tratamiento médico es el de primera línea en pacientes con adenomiosis. Las opciones incluyen hormonales de acción local como el dispositivo intrauterino con levonogestrel (SIU-LNG), anticonceptivos orales combinados continuos, progestágenos en dosis altas, moduladores selectivos de los receptores de estrógeno, danazol y el uso temporal de agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH).[91]

El enfoque médico de la adenomiosis es similar a los principios seguidos para el tratamiento médico de la endometriosis que tienen como objetivo la inhibición de la ovulación, la inducción de la diferenciación endometrial y la abolición de la menstruación.[94] Aunque la terapia hormonal como el SIU-LNG, los análogos de

GnRH y la progesterona controlan la enfermedad por decidualización y atrofia del tejido endometrial al crear un estado hipoestrogénico, el tratamiento a largo plazo es difícil debido a los efectos secundarios al hipoestrogenismo inducido por el tratamiento.[95]

Sistema intrauterino-levonogestrel. (SIU-LNG)

La opción médica mejor estudiada es el SIU-LNG. El sistema intrauterino es el tratamiento médico más efectivo para la adenomiosis. El mecanismo de acción consiste en suprimir la proliferación de las glándulas endometriales, provocar la decidualización del estroma, adelgazamiento de la mucosa y finalmente la inactividad del endometrio funcional.[94]

Los informes reportan la respuesta terapéutica al tratamiento de la hemorragia uterina anormal y sus beneficios a corto plazo equivalentes a la histerectomía. EL SIU-LNG es eficaz para aliviar el dolor y reducir la hemorragia menstrual en los primeros 3 meses, así como el efecto significativo en el volumen uterino.[91], [93], [96] Los resultados demuestran éxito en pacientes con dismenorrea, disminución en volumen en la pérdida de sangre menstrual y reducción en la duración de los días de sangrado durante un período de 12 meses posterior a la aplicación del sistema intrauterino en mujeres con adenomiosis.[97] Un estudio realizado en 2013 observó como resultado secundario mejoría en la incontinencia urinaria junto con los síntomas irritativos y obstructivos en pacientes con adenomiosis.[98] Esto podría ser consecuencia del efecto sobre el volumen uterino y la supresión de los mecanismos fisiopatológicos que favorecen la presentación de la enfermedad.

Progestinas

Las progestinas inhiben el factor de crecimiento endotelial vascular inducido por estradiol y el factor 1 derivado de células estromales en las células estromales endometriales humanas, lo que reduce el sangrado y el dolor. Además, las progestinas pueden actuar sobre la resistencia a la progesterona observada en el endometrio ectópico y eutópico, pero también en las capas interna y externa del miometrio con adenomiosis.[32], [94] Dienogest es una progestina oral sintética selectiva que combina las propiedades farmacológicas de la progesterona y el derivado de la 19-

norprogestina, ofreciendo un efecto local pronunciado en el tejido endometrial.[99] El tratamiento con dienogest reduce sustancialmente el dolor en mujeres con adenomiosis.[93]

Por otro lado, el efecto del tratamiento con dienogest en la reducción del sangrado menstrual es desconocido y solo unos pocos de los estudios han demostrado mejoría clínica después del tratamiento con dienogest.[93]

Análogos de GnRH.

El tratamiento con analogos de GnRH para reducir el dolor requiere un mayor escrutinio, aunque existe evidencia razonable que sugiere que reducen el volumen uterino y la hemorragia.[93]

Los análogos de GnRH son efectivos para reducir la hemorragia uterina; también han mostrado una buena respuesta para reducir el dolor pélvico y la dispareunia. Alternativamente los analogos de GnRH han demostrado su eficacia para reducir el volumen uterino y el sangrado menstrual asociado con la adenomiosis.[93]

Los análogos de GnRH pueden controlar eficazmente la endometriosis, reducir el volumen uterino y tratar la dismenorrea. Sin embargo, el efecto en el volumen uterino y de los fibromas uterinos es regresivo después del tratamiento.[93] Por otro lado, la administración de análogos de GnRH es costosa y puede provocar niveles bajos de estrógeno y a largo plazo osteoporosis. En el empleo del SIU-LNG las pacientes pueden presentar manchado vaginal o “spotting”, expulsión del dispositivo, leucorrea, dolor abdominal y sangrado irregular.[93]

El tratamiento combinado con GnRHa y el SIU-LNG es eficaz en pacientes con adenomiosis en úteros de mayor volumen, reeducando la tasa de expulsión del SIU-LNG, alivian la dismenorrea y reducen el volumen menstrual significativamente.[100]

Otros agentes terapéuticos que han demostrado mejoría en la sintomatología de la adenomiosis se encuentra el acetato de ulipristal, bromocriptina, etonogestrel, acetato de noretindrona y danazol.[93]

El acetate de ulipristal se ha utilizado para tratar la hemorragia uterina causada por leiomiomas. La mayor parte de la experiencia hasta la fecha del uso de acetato de ulipristal para el tratamiento de la adenomiosis se basa en pacientes con leiomiomas que padecen esta enfermedad concomitante.[93], [94]

El danazol, es un agente derivado del 12 aloha-ethinyl testosterona, con propiedades antigonadotrópicas, reduce el pico de la hormona luteinizante a mitad del ciclo y aumenta los niveles séricos de testosterona libre. El medio androgénico e hipoestrogénico provoca tanto un efecto directo sobre las lesiones adenomióticas como un efecto indirecto sobre los síntomas.[94] La evidencia sugiere efectos positivos en las tasas de embarazo así como sintomáticos en el empleo local mediante dispositivos y vía vaginal de danazol, sin embargo los cambios inducidos por danazol reaparecen al suspender o reducir el tratamiento a los 6 meses.[94]

Tratamiento quirúrgico

Si el tratamiento médico falla, entonces se consideran las técnicas quirúrgicas e intervencionistas, el cual deberá ser conservador si se tiene la intención de preservar la fertilidad.

Entre los mencionados se encuentra la cirugía de escisión o citorreductora o conservador sin intención de fertilidad, como la ablación endometrial, o finalmente, el tratamiento definitivo mediante la extirpación completa del útero como el estándar de oro para las mujeres que no desean una futura fertilidad.

Entre otras opciones disponibles se encuentran las intervenciones radiológicas o sonográficas como tratamiento. El uso de ultrasonido de alta intensidad y procedimientos radiológicos intervencionistas se informan cada vez más en la literatura como opciones no quirúrgicas para mujeres con adenomiosis. Los datos de estas técnicas también son en gran parte retrospectivos, aunque hay un número creciente de informes clínicos y evaluaciones prospectivas sobre tratamientos adyuvantes específicos.[101] Tanto la embolización de las arterias uterinas, como la ecografía focalizada guiada por resonancia magnética parecen ser tratamientos intervencionistas prometedores para la adenomiosis.[102]–[104]

El manejo quirúrgico de la adenomiosis es bastante complejo y controvertido. Hasta la fecha, no existe un acuerdo uniforme sobre los métodos terapéuticos más apropiados para el manejo de mujeres con adenomiosis uterina que desean preservar su útero y las cuales requieren un alto grado de habilidad si se desea preservar la fertilidad. [24], [73] La evidencia indica que el tratamiento quirúrgico aumenta la tasa de embarazo espontáneo en mujeres con adenomiosis, sin embargo las complicaciones después de algunas técnicas como la reconstrucción uterina extensa son significativas y deben discutirse con la paciente.[92], [105], [106]

Las técnicas de preservación uterina en el tratamiento de la adenomiosis, a excepción de la embolización de las arterias uterinas, tienen altas tasas de éxito con bajas tasas de reintervención.[107] Otras opciones de cirugía conservadora implican la ablación endometrio-miometrial, la electrocoagulación miometrial laparoscópica y la escisión de las lesiones; las cuales han demostrado ser eficaces en más del 50 % de los pacientes.[106]

Finalmente, la histerectomía sigue siendo la terapia definitiva para la adenomiosis cuando el tratamiento médico o intervenciones menos invasivas han fallado.[34], [73] La vía y abordaje de la histerectomía no es un factor determinante en el tratamiento de esta patología. Sin embargo, es debatible el empleo de la histerectomía supracervical en el caso de las pacientes con dolor pélvico crónico en el caso de las pacientes con adenomiosis, debido a la persistencia del dolor pélvico en algunas pacientes y si esta se encuentra en coexistencia con otras patologías como la endometriosis. La histerectomía supracervical laparoscópica se asocia con una alta satisfacción de las pacientes y reduce el dolor pélvico cíclico al mínimo a los 12 meses después del procedimiento.[108]

4. OBJETIVOS

Principales

- Evaluación histológica de la prevalencia de adenomiosis, leiomiomatosis y de su concomitancia en pacientes sometidas a histerectomía y su correlación con las características demográficas, los síntomas y las indicaciones pre quirúrgicas.

Generales

- Evaluar la prevalencia de adenomiosis y leiomiomatosis en las piezas de patología.
- Comparar las características demográficas, clínicas e histopatológicas de mujeres diagnosticadas con adenomiosis después de la histerectomía con las de mujeres diagnosticadas con leiomiomas.
- Describir la importancia de un abordaje clínico integrado, para la identificación de esta patología ginecológica.
- Analizar la indicación de la histerectomía con el resultado histológico final.

5. HIPÓTESIS

- La adenomiosis es una entidad que se diferencia y favorece la presencia de sintomatología en pacientes a las que se le realizó histerectomía como tratamiento quirúrgico definitivo por otras entidades ginecológicas benignas como la leiomiomatosis uterina.
- La adenomiosis es una entidad que es subdiagnosticada y la cual tiene importancia clínica en pacientes que se someten a histerectomía.
- La adenomiosis coexiste con otras causas de hemorragia uterina anormal y dismenorrea como la leiomiomatosis uterina en la mayoría de las pacientes que se someten a histerectomía.
- Un porcentaje importante de las pacientes a las que se les realiza histerectomía como tratamiento definitivo están asociadas a adenomiosis y esta no se documenta como la principal causa.

6. METODOLOGÍA

Material y métodos

Diseño del estudio

Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, muestra no probabilística.

Universo del estudio

- 1) Mujeres que fueron nominadas para resolución quirúrgica definitiva por patología benigna del útero mediante histerectomía, que contaran con reporte histopatológico escrito y que se reportara adenomiosis uterina con y sin la coexistencia de leiomiomatosis uterina; así como registro médico de sus antecedentes clínicos, hallazgos de imagen, histológicos, intraoperatorios y transoperatorios en el expediente clínico.

Lugar de realización

Revisión de expedientes clínicos de pacientes a las que se les realizó histerectomía total por patología uterina en el Hospital Ángeles de México, en la Ciudad de México, que se sometieron a evaluación clínica detallada, examen de ultrasonido transvaginal bidimensional y que cuenten con reporte histopatológico.

Periodo de tiempo de realización

Durante el periodo comprendido de enero de 2018 a septiembre de 2019

Criterios de inclusión

Se incluyeron todos los expedientes clínicos de pacientes que se les realizó histerectomía por patología benigna del útero independientemente del tipo de abordaje, que cuenten con reporte histopatológico anexo al expediente clínico, así como historia clínica completa.

Criterios de exclusión.

- La presencia de cáncer ginecológico en el examen patológico será un criterio de exclusión para el análisis estadístico.

- Ausencia de patología uterina en el reporte histopatológico
- Cáncer ginecológico como indicación de la histerectomía.

Criterios de eliminación.

- Se eliminaran pacientes sin reporte histopatológico escrito
- Se eliminara pacientes con patología oncológica en el diagnóstico inicial y definitivo.

Descripción general del estudio y Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo con medidas de tendencia central y dispersión para las variables continuas; y de frecuencia y proporciones para las variables categóricas. Se determinó la distribución de los datos con la prueba de Shapiro-Wil. Se compararon las características evaluadas utilizando la prueba χ^2 de Pearson para las variables categóricas y en el caso de que se observara una casilla <5 observaciones se optaron por la prueba exacta de Fisher. Para las variables continuas se utilizó la prueba t de Student para aquellas con distribución normal y la prueba U de Mann-Whitney como opción no paramétrica. Para todas las estimaciones se consideró un valor $p < 0.05$ como estadísticamente significativo. El procesamiento de los datos y análisis estadístico se realizó con el paquete IBM SPSS Statistics 25.0.

Estandarización de instrumentos de medición

Los instrumentos utilizados fue la historia clínica de las pacientes, donde se detallan los antecedentes clínicos.

Se elaboró una hoja de recolección de datos en una hoja de cálculo Excel, que fue desarrollada por el investigador, la cual se registró a través del expediente clínico, para su tabulación y análisis.

Limitaciones del estudio:

- Estudio retrospectivo mediante análisis de registro clínico en el expediente médico, no se contaba con la información completa en algunos de los

expedientes clínicos ya que el año en el que se registraron no se contaba con el mismo orden sistemático para la recolección de datos.

- Es un estudio Observacional, no experimental.
- Distintos patólogos en la revisión de los especímenes.
- No se utiliza una clasificación unánime en el análisis de los especímenes ya que no fue un estudio controlado.
- En el analisis estadístico no se pudo incluir hallazgos de laboratorio e imagen ya que no todas las pacientes contaban con la información completa.

Recursos y financiamiento

No se requirió ningun presupuesto.

Aspectos éticos y conflicto de interés

El protocolo fue enviado al comité de investigación y de ética del Hospital Ángeles México, Ciudad de México, México con autorización del mismo. La información recabada es anónima para la protección de los datos personales del paciente. Se solicitó una carta de consentimiento para la revisión de los expedientes en el archivo clínico dirigida al director médico y al director de servicios clínicos del Hospital Ángeles México. El protocoló no incumple con ninguna de las normas de ética para protección y regulación ética de la investigación en seres humanos estipulados en la declaración de Helsinsky 1964.

Declaramos este protocolo sin fines de lucro ni conflictos de interés.

7. RESULTADOS

Se analizó la información de 415 mujeres sometidas a histerectomía secundaria a patología benigna del útero en el Hospital Ángeles de México durante el periodo de enero del 2018 a septiembre del 2019, para evaluar histológicamente la prevalencia de adenomiosis, leiomiomas y su concomitancia, así como su asociación con características demográficas y síntomas prequirúrgicos.

Todas las mujeres que se sometieron consecutivamente a histerectomía por condiciones ginecológicas benignas fueron elegibles para el estudio. Se revisaron un total de 425 expedientes de mujeres a las que se les realizó histerectomía, de las cuales se excluyeron a 10 pacientes con patología neoplásica en el reporte histopatológico definitivo.

7.1 Prevalencia y características demográficas

Del total de 415 casos de histerectomías, 223 pacientes se confirmaron con adenomiosis, lo que estima una prevalencia del 53.7% y de leiomiomatosis del 79.8% (n=331), mientras que el 3.1% (n=13) no presentó ninguna de las dos.

Los leiomiomas estaban presentes en el 68.16% (n=152) de los casos con adenomiosis.

En el análisis por grupos se considerando únicamente el 96.9% (n=402) de los pacientes con reporte histológico positivo y apartir del cual se realizó el analisis estadístico. Se encontró que el 17.7% (n=71) presentó adenomiosis, el 44.5% (n=179) leiomiomatosis sin la presencia de adenomiosis y el 37.8% (n=152) presentaron ambas patologías en coexistencia. **(figura 1)**

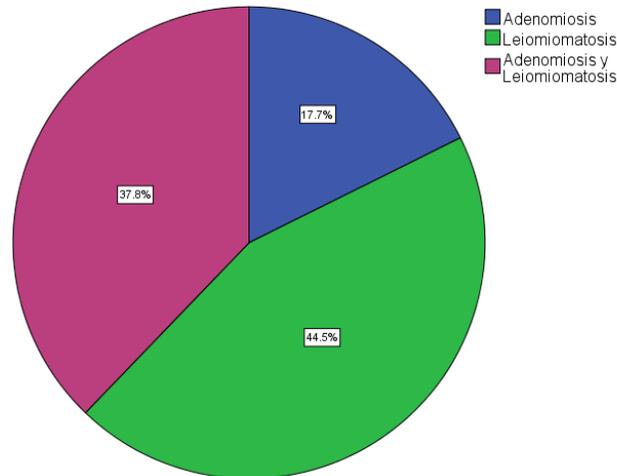


Figura 1. Proporción de diagnóstico histopatológico

La muestra estuvo conformada por mujeres con una mediana de edad de 45 años (IQR 41, 48) y rango de 27 y 77 años. (figura 2.) Las pacientes con adenomyosis presentaron una mediana de edad significativamente menor que las que tuvieron leiomyomatosis con o sin adenomyosis concomitante ($p=0.01$, figura 3).

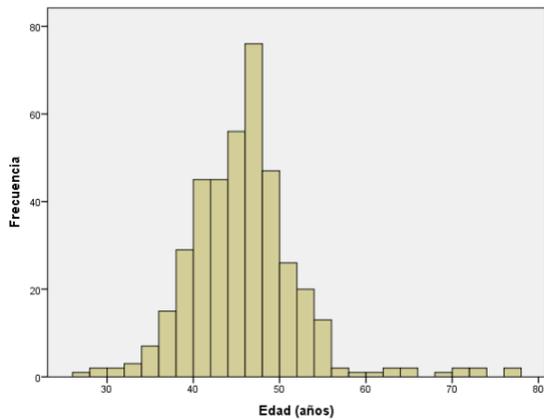


Figura 2. Distribución de edad

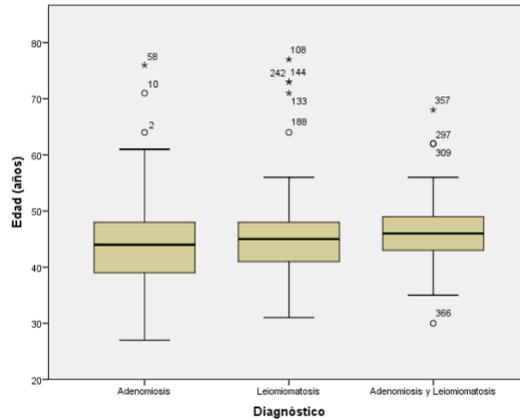


Figura 3. Comparación de edad de acuerdo con el diagnóstico histopatológico

La vía de abordaje más empleada fue la histerectomía total abdominal (HTA) en el 77.9% ($n=313$), seguido de la histerectomía total vía laparoscópica en el 19.7% ($n=79$) y finalmente en menor proporción, la histerectomía vaginal (HTV) en el 2.5% ($n=10$). (**Figura 4**)

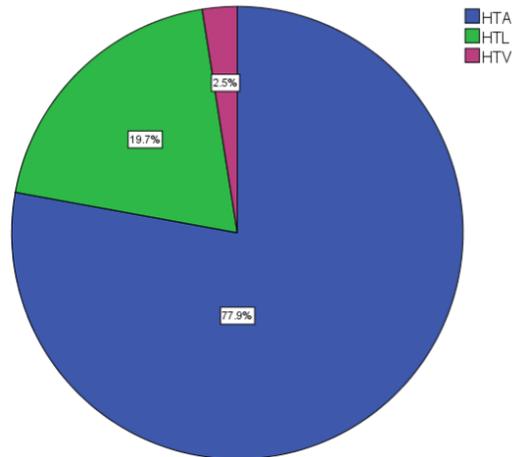


Figura 4. Proporción de procedimiento utilizado

En cuanto a la descripción histológica final de adenomiosis, el 41.0% (n=91) fue catalogado como superficial, mientras que el 31.5% (n=70) como inespecífica. (figura 5).

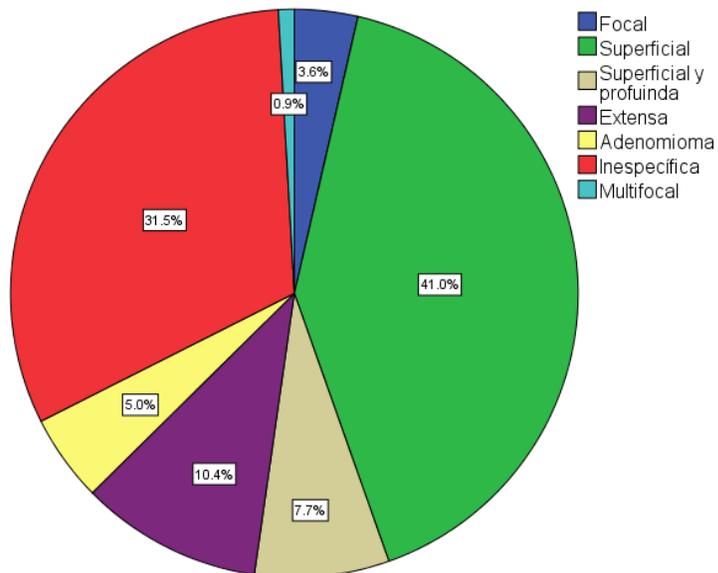


Figura 5. Proporción de clasificación de adenomiosis

No se observó diferencias significativas en cuanto al IMC, volumen de sangrado ni hemoglobina. Mayor frecuencia de pacientes postmenopáusicos en el grupo de adenomiosis. (figura 6)

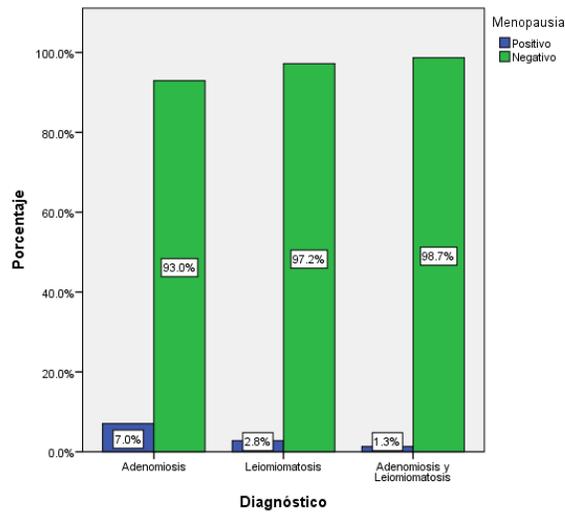


Figura 6. Comparación de menopausia de acuerdo con el diagnóstico histopatológico

Aunque no fue significativo, los pacientes con leiomiomatosis presentaron menores concentraciones de hemoglobina (**figura 7**)

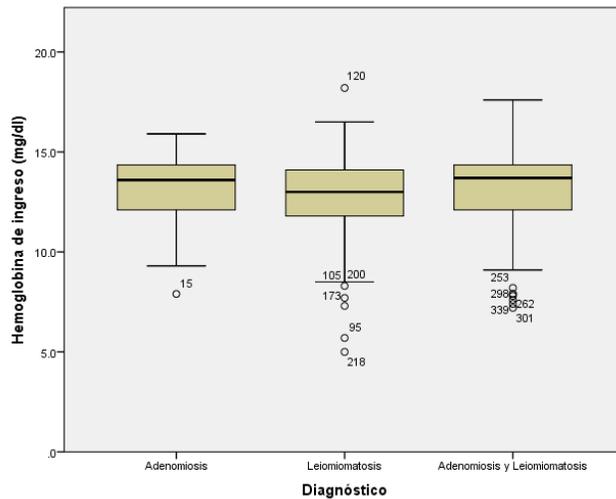


Figura 7. Comparación de hemoglobina de acuerdo con el diagnóstico histopatológico

7.2 Factores de riesgo

Las mujeres con leiomiomatosis contaban con un menor número de gestas ($p < 0.001$, figura 8) y abortos ($p = 0.04$,) (**figura 9**).

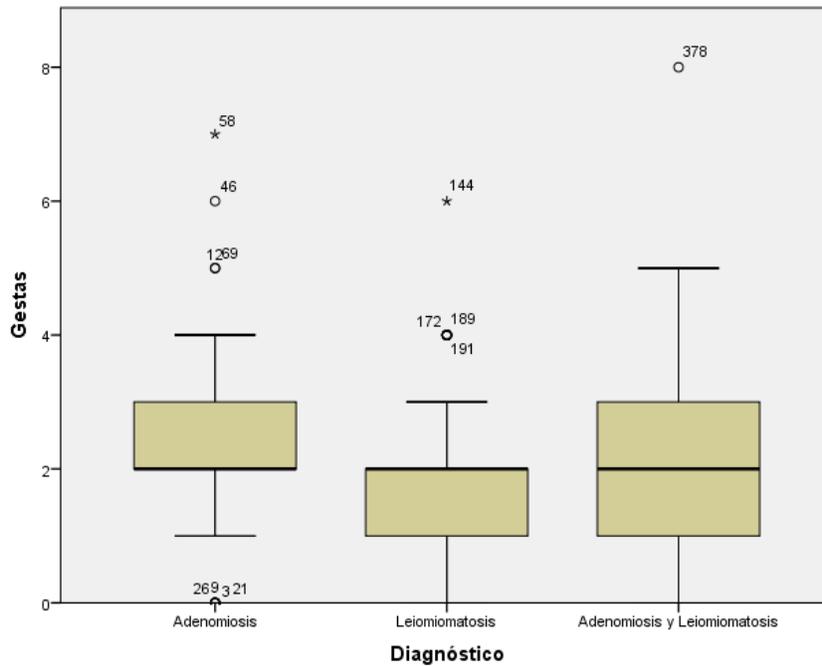


Figura 8. Comparación de gestas de acuerdo con el diagnóstico histopatológico

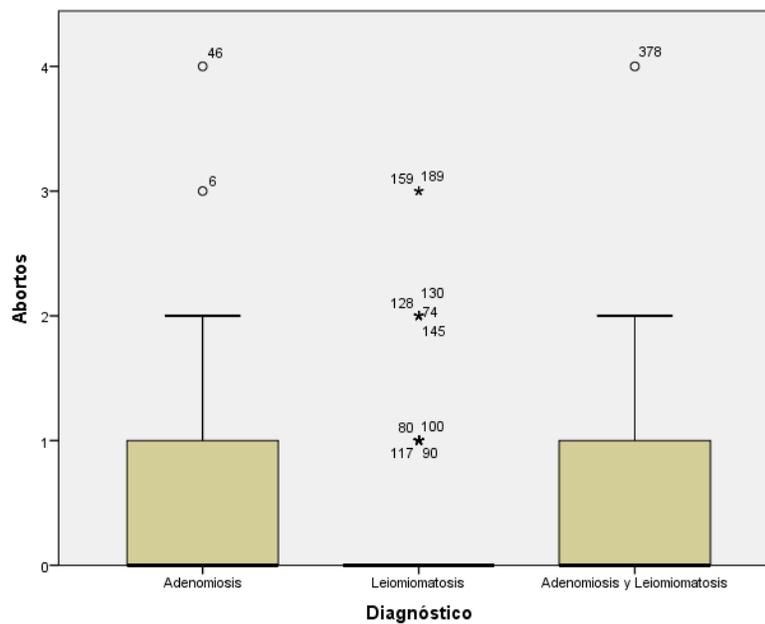


Figura 9. Comparación de abortos de acuerdo con el diagnóstico histopatológico

Las pacientes con diagnóstico de leiomiomatosis presentaron una proporción significativamente menor de cirugía uterina previa ($p=0.004$). (**figura 10**)

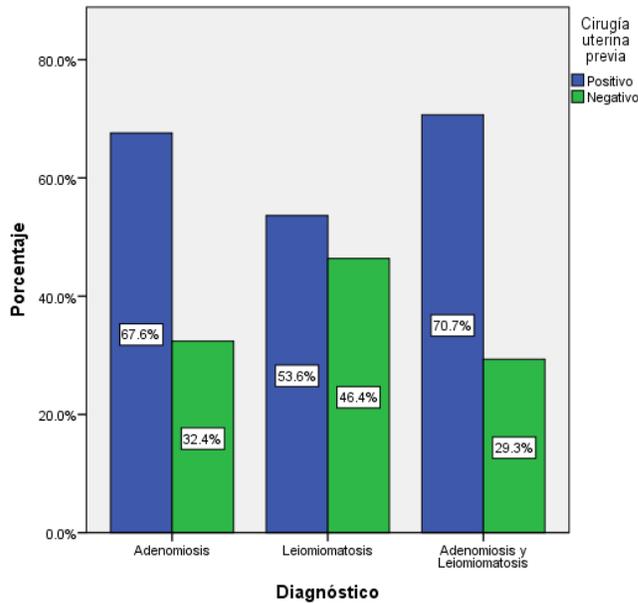


Figura 10. Comparación de cirugía uterina previa de acuerdo con el diagnóstico histopatológico

Los pacientes con adeniosis presentaron una mayor proporción de antecedente de legrado uterino ($p=0.04$) (**figura 11**)

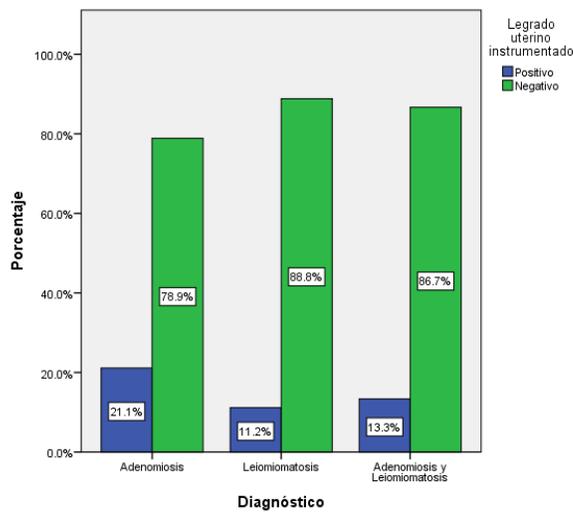


Figura 11. Comparación de antecedente de legrado uterino de acuerdo con el diagnóstico histopatológico

Entre los pacientes con leiomiomatosis, el tamaño más frecuente de miomas extirpados fue de entre 2-6cm en el 57.3% ($n=185$); el 22.0% ($n=71$) tuvo miomas <2 cm, el 20.4% ($n=66$) entre 6-20 cm y solo el 0.3% ($n=1$) >20cm (figura 4). No se

observaron diferencias estadísticamente significativas del tamaño de miomas de acuerdo con la concomitancia de adenomiosis ($p=0.61$) (**figura 12**).

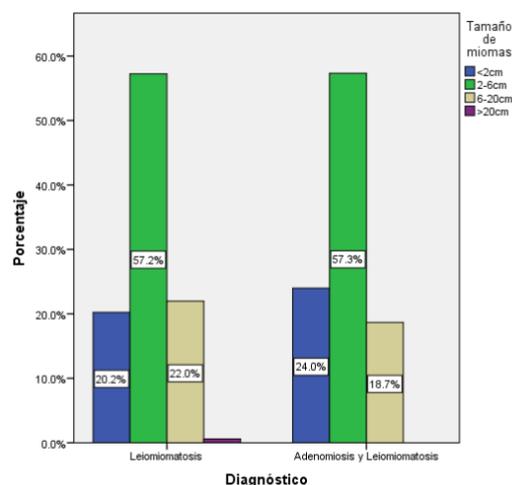


Figura 12. Comparación del tamaño de miomas de acuerdo con la concomitancia de adenomiosis y leiomiomatosis

7.3 Diagnóstico y síntomas prequirúrgicos.

Las pacientes con diagnóstico de leiomiomatosis presentaron una proporción significativamente mayor de sensación de crecimiento uterino ($p=0.04$). (**figura 13**)

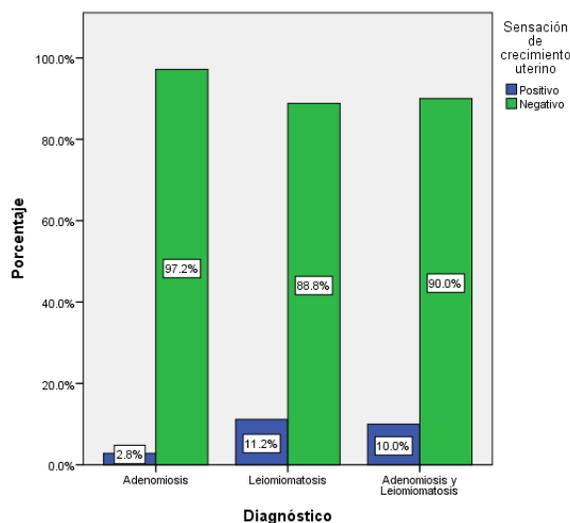


Figura 13. Comparación de sensación de crecimiento uterino de acuerdo con el diagnóstico histopatológico

Los pacientes con adenomiosis presentaron una mayor proporción de dismenorrea ($p=0.04$). (**figura 14**)

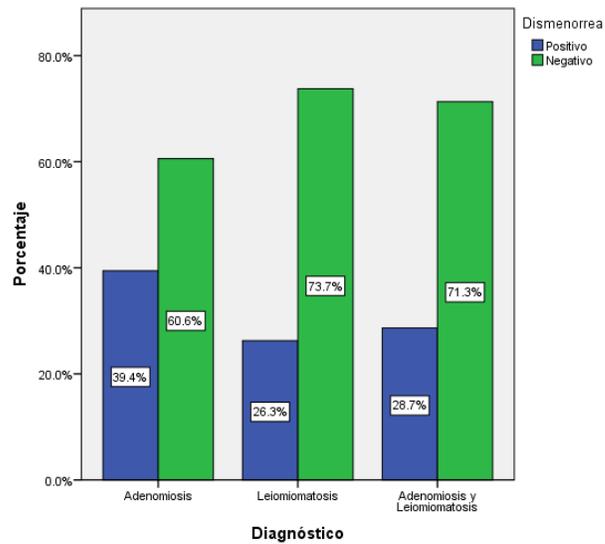


Figura 14. Comparación de dismenorrea de acuerdo con el diagnóstico histopatológico

Los antecedentes de miomectomía, hemorragia uterina anormal y menopausia no se asociaron con el diagnóstico. Tampoco se observó diferencias en cuanto la sintomatología de sangrado intermenstrual, dolor pélvico, dispareunia ni síntomas obstructivos.

Los resultados finales por grupos se resumen en la **tabla 1**.

Tabla 1. Comparación de características y síntomas de acuerdo con el diagnóstico histológico

Característica	Adenomiosis (n=71)	Leiomiomatosis (n=179)	Adenomiosis y leiomiomatosis (n=152)	Valor p
Edad (años), mediana (IQR)	43.5 (39, 48)	45.0 (41, 48)	46.0 (43, 49)	0.01 ^{a*}
IMC (kg/m ²), mediana (IQR)	27.0 (24, 30)	26.4 (24, 29)	25.9 (23, 30)	0.38 ^a
Sangrado (ml), mediana (IQR)	200 (100, 300)	200 (100, 300)	200 (100, 300)	0.87 ^a
Hemoglobina (mg/dl), mediana (IQR)	13.6 (12, 14)	13.0 (12, 14)	13.7 (12, 14)	0.06 ^a
Gestas (n), mediana (IQR)	2 (2, 3)	2 (1, 2)	2 (1, 3)	<0.001 ^{a*}
Abortos (n), mediana (IQR)	0 (0, 1)	0 (0, 0)	0 (0, 1)	0.04 ^{a*}
Antecedente de legrado uterino instrumentado, n (%)	15 (21.1)	20 (11.2)	20 (13.3)	0.04 ^{b*}
Miomectomía previa, n (%)	2 (2.8)	9 (5.0)	7 (4.7)	0.44 ^b
Cirugía uterina previa, n (%)	48 (67.6)	96 (53.6)	106 (70.7)	0.04 ^{b*}
Menopausia, n (%)	5 (7.0)	5 (2.8)	2 (1.3)	0.12 ^b
Sangrado intermenstrual, n (%)	6 (8.5)	7 (3.9)	7 (4.7)	0.15 ^b
Hemorragia uterina anormal, n (%)	57 (80.3)	142 (79.3)	128 (84.2)	0.87 ^b
Dolor pélvico, n (%)	14 (19.7)	37 (20.7)	24 (16.0)	0.87 ^b
Dismenorrea, n (%)	28 (39.4)	47 (26.3)	43 (28.7)	0.04 ^{b*}
Dispareunia, n (%)	0 (0)	3 (1.7)	0 (0)	0.27 ^b
Sensación de crecimiento uterino, n (%)	2 (2.8)	20 (11.2)	15 (10.0)	0.04 ^{b*}
Síntomas obstructivos, n (%)	0 (0)	9 (5.0)	6 (4.0)	0.06 ^b

* p<0.05; ^a Prueba U de Mann Whitney; ^b Prueba X² de Pearson

8. DISCUSIÓN

El presente estudio sugiere una serie de características que distinguen a las mujeres con adenomiosis de las mujeres con leiomiomas. El objetivo del análisis fue describir las características de una muestra que se sometió a histerectomía por enfermedades uterinas benignas.

Es importante mencionar el posible sesgo en este estudio. Si bien las características de la población son similares; las pacientes seleccionadas se sometieron a una histerectomía por distintos diagnósticos de ingreso y por lo tanto, los resultados obtenidos únicamente podrán referirse a estas pacientes y no pueden generalizarse a la población en general. Por otro lado, el diseño retrospectivo impide realizar medidas objetivas de la severidad de los síntomas así como las especificaciones en el tratamiento previo recibido.

El diagnóstico de adenomiosis en este estudio no se realizó de manera controlada o mediante el uso de criterios histológicos unificados. En este estudio se identificaron 5 nomenclaturas histológicas diferentes en la conclusión final del reporte histopatológico. Fueron reportadas como: adenomiosis focal (3.6%), superficial (41%), superficial y profunda (7.7%), extensa (10.4%), adenomioma (5%), adenomiosis presente (inespecífica) (31.5%), y multifocal (0.9%) (figura 5). La nomenclatura más utilizada fue la que describe McCausland AM y cols, y Levur M, y cols. [109], [110] El número y el sitio de las muestras de miometrio analizadas y los criterios histológicos utilizados no fueron especificados en el reporte de patología, por lo tanto, como muchos autores han mencionado anteriormente, una limitación importante en el estudio de la adenomiosis y en el presente análisis, es la ausencia de un protocolo estándar para identificar adenomiosis en el reporte histopatológico.[26], [77].

La prevalencia general de adenomiosis fue del 53.7%, tasa similar a la estimada en los últimos 50 años (8,8-61,5%) en muestras de histerectomía. [1] [18] [7] En dos estudios con menor población realizados en México, la prevalencia fue de 29.8%(n=168) hasta 33.33%.(n=258) [19][20], lo que nos determina una mayor frecuencia de adenomiosis en nuestra población.

Por otro lado, la prevalencia general de leiomiomatosis en este estudio fue del 79.8%. Los leiomiomas estaban presentes en el 68.16% (n=152) de los casos con adenomiosis. Una frecuencia mayor a la reportada por Yu, y cols (47.6%) en mujeres diagnosticadas con adenomiosis en el reporte histopatológico en población estadounidense.[88] La prevalencia real de adenomiosis en coexistencia con leiomiomas en este grupo de estudio fue únicamente del 37.8% (n=152). Así mismo, otro estudio reportó que las dos patologías fueron concomitantes en el 20,5% de casos, y en consecuencia, el 68,2 % de las mujeres con adenomiosis tenían leiomiomas concomitantes.[18] En este estudio, la frecuencia de adenomiosis en coexistencia con leiomiomatosis se encontró dentro del rango de lo reportado en la literatura en población similar de pacientes histerectomizadas y sintomáticas.[10][11][12].

En el análisis por grupos se consideró únicamente el 96.9% (n=402) de los pacientes con reporte histológico positivo y a partir del cual se realizó el análisis estadístico. Se encontró que el 17.7% (n=71) presentó adenomiosis, el 44.5% (n=179) leiomiomatosis sin la presencia de adenomiosis y el 37.8% (n=152) presentaron ambas patologías.

La mediana de edad en el grupo de adenomiosis fue de 43.5 años, cifra significativamente menor ($p=0.01$) que las que tuvieron leiomiomatosis con o sin adenomiosis concomitante (figura 7). Al excluir el diagnóstico de leiomiomatosis se encontró que el grupo de las pacientes con adenomiosis presentaban una media menor a la estimada a lo reportado por otros autores al momento de la histerectomía[18]. El índice de masa corporal (IMC) en este estudio no fue estadísticamente significativo.

Con respecto a los factores de riesgo, Taran F, y cols reportaron que la multiparidad en pacientes con leiomiomas tenían casi cuatro veces más probabilidades de tener un diagnóstico concomitante de adenomiosis en comparación con las mujeres sometidas a histerectomía en las que solo se identificaron leiomiomas (OR 3,8, IC del 95 %: 1,4–10,5). Este estudio reportó que las mujeres con leiomiomas contaban con un menor número de gestas ($p<0.001$) y abortos ($p=0.04$) que las pacientes con

adenomiosis sin leiomiomatosis o en concomitancia, datos que corresponden a lo reportado por la literatura, demostrando que la multiparidad es un factor asociado en el riesgo y la fisiopatología de la adenomiosis[17], [29], [110].

Las pacientes con diagnóstico de leiomiomatosis presentaron una proporción significativamente menor de cirugía uterina previa ($p=0.004$) en comparación con los grupos con adenomiosis; en contraste el antecedente de miomectomía previa, a pesar de no ser significativo, es más frecuente en las pacientes del grupo con leiomiomatosis uterina, hallazgo que se comporta de manera común a lo descrito en la literatura y participa dentro del porcentaje de recidivas posterior a una miomectomía previa.[111] El antecedente quirúrgico de miomectomía previa podría no tener relación si nos apegamos a la teoría fisiopatológica en la cuál no se tiene contacto con el endometrio en la histerotomía de este procedimiento, por lo tanto no existe proliferación endometrial invasiva hacia el tejido muscular del cuerpo uterino. Finalmente, de acuerdo con evidencia clínica previa, no todos los antecedentes de cirugía uterina previa se asocian con mayor riesgo de adenomiosis[28], por lo que el análisis individual de cada factor podría aportar información adicional. No contábamos con los datos completos en todas las pacientes por lo que no se incluyó en el análisis estadístico de esta investigación.

Los pacientes con adenomiosis presentaron mayor proporción significativa en el antecedente de legrado uterino ($p=0.04$), El transporte mecánico de células endometriales durante el curetaje puede explicar este hallazgo. Un mecanismo similar puede explicar la asociación entre adenomiosis y antecedentes de aborto previo.[25] En este estudio el número de abortos fue significativamente menor en el grupo que no tenía adenomiosis, lo que correlaciona con lo ya descrito en estudios previos; no obstante merece una mayor investigación.

Entre los pacientes con leiomiomatosis, el tamaño más frecuente de miomas extirpados fue de entre 2-6 cm en el 57.3% ($n=185$); el 22.0% ($n=71$) tuvo miomas <2 cm, el 20.4% ($n=66$) entre 6-20 cm y solo el 0.3% ($n=1$) >20cm (figura 4). No se observaron diferencias estadísticamente significativas del tamaño de miomas de acuerdo con la concomitancia de adenomiosis ($p=0.61$). Sin embargo, un estudio

que incluyó el tamaño de los leiomiomas, reportó leiomiomas más pequeños (mediana, 1,5 vs 3,0 cm, $P = 0,001$) en comparación con mujeres con solo leiomiomatosis y concluyó que la medida creciente para la carga de fibromas ($>2\text{cm}$) fue una medida protectora para presentar adenomiosis (OR por duplicación del tamaño del fibroma 0,6, IC del 95 % (0,5 a 0,8)). [63]

Otro punto de este estudio sugiere que la adenomiosis contribuye a la sintomatología que conduce a la histerectomía en estas pacientes. Taran y cols, reportaron que las mujeres que tenían tanto adenomiosis como leiomiomas tenían más probabilidades de tener dolor pélvico que las mujeres con leiomiomas (OR 3,4, IC 95 % 1,8–6,4). En general, los datos de este análisis y estudios previos sugieren, que el clínico debe considerar en pacientes con leiomiomas que no correlacionan con la severidad de los síntomas y la resistencia al tratamiento, la presencia de adenomiosis en el diagnóstico diferencial. Se necesitan más estudios controlados y dirigidos para demostrarlo.

De manera similar Weiss y cols, en 2009 determinaron que no existe relación entre dolor pélvico crónico, sangrado anormal y adenomiosis y sugirieron por primera vez que la adenomiosis es una entidad que no participaba en la severidad o etiología de los síntomas.[112] En este estudio, al igual que Weiss y cols, el antecedente de hemorragia uterina anormal, sangrado intermenstrual, dolor pélvico y dispareunia no demostró asociación estadísticamente significativa con el diagnóstico, sin embargo los hallazgos obtenidos, podrían explicarse ya que no se recopiló información sobre la severidad, diagnóstico diferencial del dolor, hallazgos por endometriosis, antecedentes infecciosos previos asociados, ni escalas o cuestionarios validados para realizar una comparación más objetiva. En contraste, este estudio demuestra que la adenomiosis es más frecuente entre mujeres que refieren dismenorrea ($p=0.04$) y las pacientes con leiomiomas presentan una proporción significativamente mayor de sensación de crecimiento uterino ($p=0.04$), hallazgo que está determinado por el tamaño de los leiomiomas más que por el crecimiento uterino asociado a adenomiosis, por lo que podemos afirmar que si se presentaron diferencias en la sintomatología entre los grupos y la adenomiosis no

es solo un hallazgo incidental. Se requieren más estudios individualizados para descartar o demostrar asociaciones concluyentes.

La “miomatosis uterina” o leiomiomatosis así como la hemorragia uterina resistente a tratamiento fue la principal indicación de histerectomía. Un total de 222 pacientes de la muestra contaban con el diagnóstico inicial específico en la historia clínica, de las cuales solo 28 pacientes especificaban el diagnóstico prequirúrgico de adenomiosis; de esta grupo de pacientes, únicamente 21 tuvieron el diagnóstico histopatológico final de adenomiosis y n=7 no tenían adenomiosis, pero si reportaban leiomiomatosis. De las pacientes que no tenían leiomiomatosis uterina en el histopatológico final solo n=13 ingresaron a cirugía con el diagnóstico inicial de adenomiosis de un total de 71 pacientes que si tenían adenomiosis sin leiomiomatosis en el reporte histológico final, el resto se referían en el expediente clínico como diagnóstico inicial “miomatosis uterina” y “sangrado uterino anormal”. Con estos datos, se puede inferir que el diagnóstico de adenomiosis en este medio permanecía sin ser prioritario, por lo que la búsqueda dirigida de la enfermedad a través del ultrasonido y/o la resonancia magnética para integrar el diagnóstico favoreciera el futuro de la investigación y el manejo terapéutico, así como el futuro reproductivo de las pacientes que desean la preservación uterina.

Finalmente del total de la muestra, únicamente 128 pacientes especificaban haber recibido tratamiento previo mediante progestinas, sistema intrauterino y/o legrado uterino hemostático y el 54% (n=70) tenían adenomiosis. Las pacientes que negaron recibir tratamiento previo (n=86), el 63.95% (n=55) presentaron adenomiosis en el estudio histopatológico final, de las cuales (n = 31) presentaban adenomiosis y leiomiomatosis en coexistencia, por lo tanto podríamos concluir que la adenomiosis no es diagnosticada prequirúrgicamente en gran porcentaje y que a pesar del panorama terapéutico las pacientes con adenomiosis en concomitancia con leiomiomatosis, culminarán en la resolución de la patología mediante histerectomía.

9. CONCLUSIÓN

El objetivo de este estudio fue determinar las características que distinguen a las mujeres con adenomiosis y leiomiomas de aquellas con leiomiomas solo de una muestra que se sometió a histerectomía por enfermedades uterinas benignas. El presente estudio es una base para el conocimiento epidemiológico de la adenomiosis en población mexicana; sin embargo debe ampliarse el estudio comparativo con ultrasonido y patología clínica para identificar la sensibilidad en el diagnóstico y describir las características de la adenomiosis en nuestra población mediante estudios controlados con el objetivo de estudiar e identificar a aquellas pacientes que en el futuro requieran la resolución de la patología mediante histerectomía a pesar del tratamiento médico conservador, y por otro lado, aportar información epidemiológica y clínica valiosa para el avance en el manejo de las pacientes que deseen la preservación uterina con fines de fertilidad.

10. REFERENCIAS

- [1] K. Upson and S. A. Missmer, "Epidemiology of Adenomyosis," *Semin Reprod Med*, vol. 38, no. 2–3, pp. 089–107, May 2020, doi: 10.1055/s-0040-1718920.
- [2] J. García-Solares, J. Donnez, O. Donnez, and M. M. Dolmans, "Pathogenesis of uterine adenomyosis: invagination or metaplasia?," *Fertility and Sterility*, vol. 109, no. 3. Elsevier Inc., pp. 371–379, Mar. 01, 2018. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.12.030.
- [3] M. Bourdon *et al.*, "Adenomyosis of the inner and outer myometrium are associated with different clinical profiles," *Human Reproduction*, vol. 36, no. 2, pp. 349–357, Feb. 2021, doi: 10.1093/humrep/deaa307.
- [4] Q. Chen *et al.*, "Clinical manifestations of adenomyosis patients with or without pain symptoms," *J Pain Res*, vol. 12, pp. 3127–3133, 2019, doi: 10.2147/JPR.S212117.
- [5] M. Dueholm, "Uterine adenomyosis and infertility, review of reproductive outcome after in vitro fertilization and surgery," *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, vol. 96, no. 6. Wiley-Blackwell, pp. 715–726, Jun. 01, 2017. doi: 10.1111/aogs.13158.
- [6] M. Levгур, M. A. Abadi, and A. Tucker, "Adenomyosis: Symptoms, Histology, and Pregnancy Terminations," 2000.
- [7] F. A. Taran, E. A. Stewart, and S. Brucker, "Adenomyosis: Epidemiology, risk factors, clinical phenotype and surgical and interventional alternatives to hysterectomy," *Geburtshilfe Frauenheilkd*, vol. 73, no. 9, pp. 924–931, 2013, doi: 10.1055/s-0033-1350840.
- [8] N. F. Vlahos, T. D. Theodoridis, and G. A. Partsinevelos, "Myomas and Adenomyosis: Impact on Reproductive Outcome," *BioMed Research International*, vol. 2017. Hindawi Limited, 2017. doi: 10.1155/2017/5926470.
- [9] S. Y. Brucker *et al.*, "Clinical characteristics indicating adenomyosis coexisting with leiomyomas: A retrospective, questionnaire-based study," *Fertil Steril*, vol. 101, no. 1, 2014, doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.09.038.
- [10] H. Peric and I. S. Fraser, "The symptomatology of adenomyosis," *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*, vol. 20, no. 4. pp. 547–555, Aug. 2006. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2006.01.006.
- [11] M. Loring, T. Y. Chen, and K. B. Isaacson, "A Systematic Review of Adenomyosis: It Is Time to Reassess What We Thought We Knew about the Disease," *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, vol. 28, no. 3. Elsevier B.V., pp. 644–655, Mar. 01, 2021. doi: 10.1016/j.jmig.2020.10.012.
- [12] V. Aleksandrovych, P. Basta, and K. Gil, "Current facts constituting an understanding of the nature of adenomyosis," *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, vol. 28, no. 6. Wroclaw University of Medicine, pp. 839–846, 2019. doi: 10.17219/acem/79176.
- [13] M. G. Munro, "Classification and Reporting Systems for Adenomyosis," *J Minim Invasive Gynecol*, vol. 27, no. 2, pp. 296–308, Feb. 2020, doi: 10.1016/j.jmig.2019.11.013.
- [14] Y. Kishi *et al.*, "Phenotypic characterization of adenomyosis occurring at the inner and outer myometrium," *PLoS One*, vol. 12, no. 12, Dec. 2017, doi: 10.1371/journal.pone.0189522.
- [15] M. Bazot and E. Daraï, "Role of transvaginal sonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of uterine adenomyosis," *Fertility and Sterility*, vol. 109, no. 3. Elsevier Inc., pp. 389–397, Mar. 01, 2018. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.024.

- [16] D. Freytag, V. Günther, N. Maass, and I. Alkatout, "Uterine fibroids and infertility," *Diagnostics*, vol. 11, no. 8. MDPI, Aug. 01, 2021. doi: 10.3390/diagnostics11081455.
- [17] C. Templeman *et al.*, "Adenomyosis and endometriosis in the California Teachers Study," *Fertil Steril*, vol. 90, no. 2, pp. 415–424, Aug. 2008, doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.06.027.
- [18] G. Filip, A. Balzano, and A. Cagnacci, "Histological evaluation of the prevalence of adenomyosis, myomas and of their concomitance," 2019, doi: 10.23736/S0026-4784.18.04291.
- [19] M. de los Á. Chávez Loranca, J. A. Arvizu Armenta, L. E. Espinosa Hernández, P. M. González Aldeco, A. Woog Castañón, and J. C. Juárez Tabares, "Prevalencia de adenomiosis en pacientes postoperadas de histerectomía con diagnóstico de sangrado uterino anormal," *Acta Médica Grupo Ángeles*, vol. 20, no. 1, pp. 30–36, 2022, doi: 10.35366/103553.
- [20] Arellano Pichardo Edgar Iván and Labastida Torres Jacobo, "am181c," *ACTA MÉDICA GRUPO ÁNGELES*, vol. 16, no. 01, pp. 15–22, Jan. 2017.
- [21] R. K. Cunningham, M. M. Horrow, R. J. Smith, and J. Springer, "Adenomyosis: A sonographic diagnosis," *Radiographics*, vol. 38, no. 5, pp. 1576–1589, Sep. 2018, doi: 10.1148/rg.2018180080.
- [22] J. Konrad, D. Merck, J. Y. Wu, A. Tuomi, and M. Beland, "Improving Ultrasound Detection of Uterine Adenomyosis Through Computational Texture Analysis," *Ultrasound Q*, vol. 34, no. 1, pp. 29–31, Mar. 2018, doi: 10.1097/RUQ.0000000000000322.
- [23] M. Zhang, M. Bazot, M. Tsatoumas, M. G. Munro, and C. Reinhold, "MRI of Adenomyosis: Where Are We Today?," *Canadian Association of Radiologists Journal*, vol. 74, no. 1. SAGE Publications Inc., pp. 58–68, Feb. 01, 2023. doi: 10.1177/08465371221114197.
- [24] S. Vannuccini and F. Petraglia, "Recent advances in understanding and managing adenomyosis [version 1; peer review: 2 approved]," *F1000Research*, vol. 8. F1000 Research Ltd, 2019. doi: 10.12688/f1000research.17242.1.
- [25] P. Vercellini, P. Viganò, E. Somigliana, R. Daguati, A. Abbiati, and L. Fedele, "Adenomyosis: epidemiological factors," *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*, vol. 20, no. 4. pp. 465–477, Aug. 2006. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2006.01.017.
- [26] F. Parazzini, V. Mais, S. Cipriani, M. Busacca, and P. Venturini, "Determinants of adenomyosis in women who underwent hysterectomy for benign gynecological conditions: Results from a prospective multicentric study in Italy," *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, vol. 143, no. 2, pp. 103–106, 2009, doi: 10.1016/j.ejogrb.2008.12.010.
- [27] Riggs JC, Lim EK, Liang D, and Bullwinlek R., "Cesarean section as a risk factor for the development of adenomyosis uteri. ," *The Journal of Reproductive Medicine*. 2014 Jan-Feb;59(1-2):20-24. PMID: 24597282., vol. 59, no. 1–2, pp. 20–24, Jan. 2014.
- [28] U. R. Panganamamula, O. H. Harmanli, E. F. Isik-Akbay, C. A. Grotegut, V. Dandolu, and J. P. Gaughan, "Is prior uterine surgery a risk factor for adenomyosis?," *Obstetrics and Gynecology*, vol. 104, no. 5, pp. 1034–1038, 2004, doi: 10.1097/01.AOG.0000143264.59822.73.
- [29] J. J. Molitor, "Adenomyosis: A clinical and pathologic appraisal," *Am J Obstet Gynecol*, vol. 110, no. 2, pp. 275–282, May 1971, doi: 10.1016/0002-9378(71)90620-X.

- [30] J. Kitawaki, "Adenomyosis: the pathophysiology of an oestrogen-dependent disease," *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*, vol. 20, no. 4. pp. 493–502, Aug. 2006. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2006.01.010.
- [31] B. Zhou *et al.*, "Cigarette Smoking and the Risk of Endometrial Cancer: A Meta-Analysis," *American Journal of Medicine*, vol. 121, no. 6, 2008, doi: 10.1016/j.amjmed.2008.01.044.
- [32] S. Vannuccini *et al.*, "Pathogenesis of adenomyosis: an update on molecular mechanisms," *Reproductive BioMedicine Online*, vol. 35, no. 5. Elsevier Ltd, pp. 592–601, Nov. 01, 2017. doi: 10.1016/j.rbmo.2017.06.016.
- [33] G. Leyendecker, L. Wildt, and G. Leyendecker, "A new concept of endometriosis and adenomyosis: Tissue injury and repair (TIAR)," *Horm Mol Biol Clin Investig*, vol. 5, no. 2, pp. 125–142, 2011, doi: 10.1515/HMBCI.2011.002.
- [34] J. A. Abbott, "Adenomyosis and Abnormal Uterine Bleeding (AUB-A)—Pathogenesis, diagnosis, and management," *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*, vol. 40. Bailliere Tindall Ltd, pp. 68–81, Apr. 01, 2017. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2016.09.006.
- [35] M. G. Ibrahim *et al.*, "Ultramicro-trauma in the endometrial-myometrial junctional zone and pale cell migration in adenomyosis," *Fertil Steril*, vol. 104, no. 6, pp. 1475-1483.e3, 2015, doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.09.002.
- [36] J. Zhai, S. Vannuccini, F. Petraglia, and L. C. Giudice, "Adenomyosis: Mechanisms and Pathogenesis," *Semin Reprod Med*, vol. 38, no. 2–3, pp. 129–143, May 2020, doi: 10.1055/s-0040-1716687.
- [37] J. H. Yang, M. Y. Wu, M. J. Chen, S. U. Chen, Y. S. Yang, and H. N. Ho, "Increased matrix metalloproteinase-2 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 secretion but unaffected invasiveness of endometrial stromal cells in adenomyosis," *Fertil Steril*, vol. 91, no. 5 SUPPL., pp. 2193–2198, May 2009, doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.05.090.
- [38] G. Goteri *et al.*, "Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF), hypoxia inducible factor-1 α (HIF-1 α), and microvessel density in endometrial tissue in women with adenomyosis," *International Journal of Gynecological Pathology*, vol. 28, no. 2, pp. 157–163, Mar. 2009, doi: 10.1097/PGP.0b013e318182c2be.
- [39] D. Hufnagel, F. Li, E. Cosar, G. Krikun, and H. S. Taylor, "The Role of Stem Cells in the Etiology and Pathophysiology of Endometriosis," *Semin Reprod Med*, vol. 33, no. 5, pp. 333–340, Sep. 2015, doi: 10.1055/s-0035-1564609.
- [40] M. F. Antero, A. Ayhan, J. Segars, and I. M. Shih, "Pathology and Pathogenesis of Adenomyosis," *Semin Reprod Med*, vol. 38, no. 2–3, pp. 108–118, May 2020, doi: 10.1055/s-0040-1718922.
- [41] P. S. Hoo, A. R. Norhaslinda, and J. N. S. Reza, "Rare Case of Leiomyoma and Adenomyosis in Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser Syndrome," *Case Rep Obstet Gynecol*, vol. 2016, pp. 1–4, 2016, doi: 10.1155/2016/3725043.
- [42] M. Meenakshi and W. G. McCluggage, "Vascular involvement in adenomyosis: Report of a large series of a common phenomenon with observations on the pathogenesis of adenomyosis," *International Journal of Gynecological Pathology*, vol. 29, no. 2, pp. 117–121, Mar. 2010, doi: 10.1097/PGP.0b013e3181b7018d.
- [43] M. J. Harmsen *et al.*, "Role of angiogenesis in adenomyosis-associated abnormal uterine bleeding and subfertility: A systematic review," *Human Reproduction Update*, vol. 25, no. 5. Oxford University Press, pp. 647–671, Sep. 11, 2019. doi: 10.1093/humupd/dmz024.

- [44] R. R. Ramjiawan, A. W. Griffioen, and D. G. Duda, "Anti-angiogenesis for cancer revisited: Is there a role for combinations with immunotherapy?," *Angiogenesis*, vol. 20, no. 2. Springer Netherlands, pp. 185–204, May 01, 2017. doi: 10.1007/s10456-017-9552-y.
- [45] X. Long, P. Jiang, L. Zhou, and W. Zhang, "Evaluation of novel serum biomarkers and the proteomic differences of endometriosis and adenomyosis using MALDI-TOF-MS," *Arch Gynecol Obstet*, vol. 288, no. 1, pp. 201–205, Jul. 2013, doi: 10.1007/s00404-012-2700-0.
- [46] J. Rudzitis-Auth, A. Nenicu, R. M. Nickels, M. D. Menger, and M. W. Laschke, "Estrogen Stimulates Homing of Endothelial Progenitor Cells to Endometriotic Lesions," *American Journal of Pathology*, vol. 186, no. 8, pp. 2129–2142, Aug. 2016, doi: 10.1016/j.ajpath.2016.04.004.
- [47] T. L. Rižner, "The important roles of steroid sulfatase and sulfotransferases in gynecological diseases," *Frontiers in Pharmacology*, vol. 7, no. FEB. Frontiers Media S.A., Feb. 18, 2016. doi: 10.3389/fphar.2016.00030.
- [48] D. M. Breitkopf, A. Member, and M. Hill, "ACOG COMMITTEE OPINION Infertility Workup for the Women's Health Specialist." [Online]. Available: <http://www.choosingwisely.org/wp-content/uploads/2015/02/>
- [49] T. Harada *et al.*, "The Impact of Adenomyosis on Women's Fertility," 2016. [Online]. Available: www.obgynsurvey.com
- [50] A. L. A. Squillace, D. S. Simonian, M. C. Allegro, E. B. Júnior, P. H. de M. Bianchi, and M. Bibancos, "Adenomyosis and in vitro fertilization impacts-a literature review," *J Bras Reprod Assist*, vol. 25, no. 2, pp. 303–309, 2021, doi: 10.5935/1518-0557.20200104.
- [51] P. Vercellini, D. Consonni, D. Dridi, B. Bracco, M. P. Frattaruolo, and E. Somigliana, "Uterine adenomyosis and in vitro fertilization outcome: A systematic review and meta-analysis," *Human Reproduction*, vol. 29, no. 5, pp. 964–977, May 2014, doi: 10.1093/humrep/deu041.
- [52] L. Benaglia *et al.*, "Asymptomatic adenomyosis and embryo implantation in IVF cycles," *Reprod Biomed Online*, vol. 29, no. 5, pp. 606–611, Nov. 2014, doi: 10.1016/j.rbmo.2014.07.021.
- [53] J. H. Yang, M. Y. Wu, C. Der Chen, M. J. Chen, Y. S. Yang, and H. N. Ho, "Altered apoptosis and proliferation in endometrial stromal cells of women with adenomyosis," *Human Reproduction*, vol. 22, no. 4, pp. 945–952, 2007, doi: 10.1093/humrep/del493.
- [54] S. Guo, Z. Li, L. Yan, Y. Sun, and Y. Feng, "GnRH agonist improves pregnancy outcome in mice with induced adenomyosis by restoring endometrial receptivity," *Drug Des Devel Ther*, vol. 12, pp. 1621–1631, Jun. 2018, doi: 10.2147/DDDT.S162541.
- [55] M. R. Bruun, L. H. Arendt, A. Forman, and C. H. Ramlau-Hansen, "Endometriosis and adenomyosis are associated with increased risk of preterm delivery and a small-for-gestational-age child: a systematic review and meta-analysis," *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, vol. 97, no. 9. Wiley-Blackwell, pp. 1073–1090, Sep. 01, 2018. doi: 10.1111/aogs.13364.
- [56] M. Razavi, A. Maleki-Hajiagha, M. Sepidarkish, S. Rouholamin, A. Almasi-Hashiani, and M. Rezaeinejad, "Systematic review and meta-analysis of adverse pregnancy outcomes after uterine adenomyosis," *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, vol. 145, no. 2. John Wiley and Sons Ltd., pp. 149–157, May 01, 2019. doi: 10.1002/ijgo.12799.
- [57] L. Buggio, D. Dridi, and G. Barbara, "Adenomyosis: Impact on Fertility and Obstetric Outcomes", doi: 10.1007/s43032-021-00679-z/Published.

- [58] M. J. Calero *et al.*, “Fertility and Pregnancy Outcomes in Patients With Adenomyosis: Is Adenomyosis Synonymous With Infertility?,” *Cureus*, Oct. 2022, doi: 10.7759/cureus.30310.
- [59] I. S. Fraser, H. O. D. Critchley, M. G. Munro, and M. Broder, “A process designed to lead to international agreement on terminologies and definitions used to describe abnormalities of menstrual bleeding,” *Fertil Steril*, vol. 87, no. 3, pp. 466–476, 2007, doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.01.023.
- [60] M. G. Munro, H. O. D. Critchley, and I. S. Fraser, “The FIGO classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years,” *Fertil Steril*, vol. 95, no. 7, 2011, doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.03.079.
- [61] S. W. Guo, X. Mao, Q. Ma, and X. Liu, “Dysmenorrhea and its severity are associated with increased uterine contractility and overexpression of oxytocin receptor (OTR) in women with symptomatic adenomyosis,” in *Fertility and Sterility*, Jan. 2013, pp. 231–240. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.08.038.
- [62] J. Naftalin, W. Hoo, N. Nunes, T. Holland, D. Mavrellos, and D. Jurkovic, “Association between ultrasound features of adenomyosis and severity of menstrual pain,” *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, vol. 47, no. 6, pp. 779–783, Jun. 2016, doi: 10.1002/uog.15798.
- [63] F. A. Taran, A. L. Weaver, C. C. Coddington, and E. A. Stewart, “Characteristics indicating adenomyosis coexisting with leiomyomas: A case-control study,” *Human Reproduction*, vol. 25, no. 5, pp. 1177–1182, 2010, doi: 10.1093/humrep/deq034.
- [64] F. Andrei Taran *et al.*, “Clinical characteristics indicating adenomyosis at the time of hysterectomy: A retrospective study in 291 patients,” *Archives of Gynecology and Obstetrics*, vol. 285, no. 6, pp. 1571–1576, Jun. 2012. doi: 10.1007/s00404-011-2180-7.
- [65] X. Li, X. Liu, and S. W. Guo, “Clinical profiles of 710 premenopausal women with adenomyosis who underwent hysterectomy,” *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, vol. 40, no. 2, pp. 485–494, 2014, doi: 10.1111/jog.12211.
- [66] K. Dartmouth, “A systematic review with meta-analysis: The common sonographic characteristics of adenomyosis,” *Ultrasound*, vol. 22, no. 3. SAGE Publications Ltd, pp. 148–157, Jan. 01, 2014. doi: 10.1177/1742271X14528837.
- [67] M. Atri, C. Reinhold, A. R. Mehio, W. B. Chapman, and P. M. Bret, “Ultrasonography Adenomyosis: US Features with Histologic Correlation in an in Vitro Study 1.”
- [68] R. Champaneria, P. Abedin, J. Daniels, M. Balogun, and K. S. Khan, “Ultrasound scan and magnetic resonance imaging for the diagnosis of adenomyosis: Systematic review comparing test accuracy,” *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, vol. 89, no. 11, pp. 1374–1384, Nov. 2010. doi: 10.3109/00016349.2010.512061.
- [69] T. Van Den Bosch *et al.*, “Terms, definitions and measurements to describe sonographic features of myometrium and uterine masses: A consensus opinion from the Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) group,” *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, vol. 46, no. 3, pp. 284–298, Sep. 2015, doi: 10.1002/uog.14806.
- [70] M. Habiba and G. Benagiano, “Classifying adenomyosis: Progress and challenges,” *International Journal of Environmental Research and Public Health*, vol. 18, no. 23. MDPI, Dec. 01, 2021. doi: 10.3390/ijerph182312386.
- [71] M. Dueholm, “Transvaginal ultrasound for diagnosis of adenomyosis: a review,” *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*, vol. 20, no. 4, pp. 569–582, Aug. 2006. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2006.01.005.

- [72] E. A. ElKattan, E. F. Omran, and H. G. Al Inany, "The accuracy of transvaginal ultrasound and uterine artery Doppler in the prediction of adenomyosis," *Middle East Fertil Soc J*, vol. 15, no. 2, pp. 73–78, 2010, doi: 10.1016/j.mefs.2010.04.003.
- [73] E. Lebduska, D. Beshear, and B. M. Spataro, "Abnormal Uterine Bleeding," *Medical Clinics of North America*, vol. 107, no. 2. W.B. Saunders, pp. 235–246, Mar. 01, 2023. doi: 10.1016/j.mcna.2022.10.014.
- [74] T. Tellum, E. Qvigstad, E. K. Skovholt, and M. Lieng, "In Vivo Adenomyosis Tissue Sampling Using a Transvaginal Ultrasound–guided Core Biopsy Technique for Research Purposes: Safety, Feasibility, and Effectiveness," *J Minim Invasive Gynecol*, vol. 26, no. 7, pp. 1357–1362, Nov. 2019, doi: 10.1016/j.jmig.2019.02.002.
- [75] R. S. Moldassarina, "Modern view on the diagnostics and treatment of adenomyosis," *Arch Gynecol Obstet*, vol. 308, no. 1, pp. 171–181, Jul. 2023, doi: 10.1007/s00404-023-06982-1.
- [76] C. J. Jeng, S. H. Huang, J. Shen, C. S. Chou, and C. R. Tzeng, "Laparoscopy-guided myometrial biopsy in the definite diagnosis of diffuse adenomyosis," *Human Reproduction*, vol. 22, no. 7, pp. 2016–2019, 2007, doi: 10.1093/humrep/dem084.
- [77] P. R. Koninckx *et al.*, "The epidemiology of endometriosis is poorly known as the pathophysiology and diagnosis are unclear," *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*, vol. 71. Bailliere Tindall Ltd, pp. 14–26, Mar. 01, 2021. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2020.08.005.
- [78] Seidman J.D., "Pathologic Findings from the Maryland Women's Health Study Practice Patterns in the Diagnosis of Adenomyosis.," *International Journal of Gynecological Pathology.*, vol. 15, no. 3, pp. 217–221, 1996.
- [79] S. Maruyama, S. Imanaka, M. Nagayasu, M. Kimura, and H. Kobayashi, "Relationship between adenomyosis and endometriosis; Different phenotypes of a single disease?," *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, vol. 253. Elsevier Ireland Ltd, pp. 191–197, Oct. 01, 2020. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.08.019.
- [80] G. Pistofidis, E. Makrakis, O. Koukoura, N. Bardis, P. Balinacos, and V. Anaf, "Distinct types of uterine adenomyosis based on laparoscopic and histopathologic criteria," *Clin Exp Obstet Gynecol*, vol. 41, no. 2, pp. 113–118, 2014, doi: 10.12891/ceog16152014.
- [81] Z. Liu, Y. Guo, X. Pan, X. Yang, and G. Liu, "Histopathological characteristics of adenomyosis: structure and microstructure."
- [82] G. S. Demirtas and I. Uyar, "The value of adenomyosis type in clinical assessment: A single-center experience of 755 nodular and diffuse adenomyosis cases," *Arch Iran Med*, vol. 24, no. 5, pp. 374–382, May 2021, doi: 10.34172/AIM.2021.54.
- [83] A. Sannour, I. Pirwany, A. Usubutun, J. Arseneau, and T. Tulandi, "Correlations between extent and spread of adenomyosis and clinical symptoms," *Gynecol Obstet Invest*, vol. 54, no. 4, pp. 213–216, 2002, doi: 10.1159/000068385.
- [84] A. Tahlan, A. Nanda, and H. Mohan, "Uterine adenomyoma: A clinicopathologic review of 26 cases and a review of the literature," *International Journal of Gynecological Pathology*, vol. 25, no. 4. pp. 361–365, Oct. 2006. doi: 10.1097/01.pgp.0000209570.08716.b3.
- [85] M. Ftjkunaga, Y. Endo, S. Ijshigome, and E. Ishikawa, "Atypical polypoid adenomyomas of the uterus," 1995.
- [86] S. Ates, P. Ozcan, S. Aydin, and N. Karaca, "Differences in clinical characteristics for the determination of adenomyosis coexisting with leiomyomas," *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, vol. 42, no. 3, pp. 307–312, Mar. 2016, doi: 10.1111/jog.12905.

- [87] M. Mousa *et al.*, "Prevalence of Common Gynecological Conditions in the Middle East: Systematic Review and Meta-Analysis," *Frontiers in Reproductive Health*, vol. 3. Frontiers Media S.A., 2021. doi: 10.3389/frph.2021.661360.
- [88] O. Yu, R. Schulze-Rath, J. Grafton, K. Hansen, D. Scholes, and S. D. Reed, "Adenomyosis incidence, prevalence and treatment: United States population-based study 2006–2015," in *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, Mosby Inc., Jul. 2020, pp. 94.e1-94.e10. doi: 10.1016/j.ajog.2020.01.016.
- [89] G. Benagiano, I. Brosens, and M. Habiba, "Structural and molecular features of the endomyometrium in endometriosis and adenomyosis," *Hum Reprod Update*, vol. 20, no. 3, pp. 386–402, 2014, doi: 10.1093/humupd/dmt052.
- [90] C. Tosti, S. Pinzauti, P. Santulli, C. Chapron, and F. Petraglia, "Pathogenetic Mechanisms of Deep Infiltrating Endometriosis," *Reproductive Sciences*, vol. 22, no. 9. SAGE Publications Inc., pp. 1053–1059, Sep. 12, 2015. doi: 10.1177/1933719115592713.
- [91] A. Pontis, M. N. D'Alterio, S. Pirarba, C. de Angelis, R. Tinelli, and S. Angioni, "Adenomyosis: A systematic review of medical treatment," *Gynecological Endocrinology*, vol. 32, no. 9. Taylor and Francis Ltd, pp. 696–700, 2016. doi: 10.1080/09513590.2016.1197200.
- [92] G. Younes and T. Tulandi, "Effects of adenomyosis on in vitro fertilization treatment outcomes: a meta-analysis," *Fertil Steril*, vol. 108, no. 3, pp. 483-490.e3, Sep. 2017, doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.06.025.
- [93] K. K. Rathinam *et al.*, "Evaluation of pharmacological interventions in the management of adenomyosis: a systematic review," *European Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 78, no. 4. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH, pp. 531–545, Apr. 01, 2022. doi: 10.1007/s00228-021-03256-0.
- [94] S. Vannuccini, S. Luisi, C. Tosti, F. Sorbi, and F. Petraglia, "Role of medical therapy in the management of uterine adenomyosis," *Fertility and Sterility*, vol. 109, no. 3. Elsevier Inc., pp. 398–405, Mar. 01, 2018. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.013.
- [95] K. H. Tsui *et al.*, "Medical treatment for adenomyosis and/or adenomyoma," *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 53, no. 4. Elsevier Ltd, pp. 459–465, Dec. 01, 2014. doi: 10.1016/j.tjog.2014.04.024.
- [96] J. Sheng, W. Y. Zhang, J. P. Zhang, and D. Lu, "The LNG-IUS study on adenomyosis: a 3-year follow-up study on the efficacy and side effects of the use of levonorgestrel intrauterine system for the treatment of dysmenorrhea associated with adenomyosis," *Contraception*, vol. 79, no. 3, pp. 189–193, Mar. 2009, doi: 10.1016/j.contraception.2008.11.004.
- [97] S. Kelekci, K. H. Kelekci, and B. Yilmaz, "Effects of levonorgestrel-releasing intrauterine system and T380A intrauterine copper device on dysmenorrhea and days of bleeding in women with and without adenomyosis," *Contraception*, vol. 86, no. 5, pp. 458–463, Nov. 2012, doi: 10.1016/j.contraception.2012.04.001.
- [98] M. Ekin, H. Cengiz, M. E. Ayağ, C. Kaya, L. Yasar, and K. Savan, "Effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system on urinary symptoms in patients with adenomyosis," *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, vol. 170, no. 2, pp. 517–520, 2013, doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.07.019.
- [99] H. Okada, R. Okamoto, T. Tsuzuki, S. Tsuji, K. Yasuda, and H. Kanzaki, "Progestins inhibit estradiol-induced vascular endothelial growth factor and stromal cell-derived factor

- 1 in human endometrial stromal cells," *Fertil Steril*, vol. 96, no. 3, pp. 786–791, Sep. 2011, doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.06.048.
- [100] P. Zhang, K. Song, L. Li, K. Yukuwa, and B. Kong, "Efficacy of combined levonorgestrel-releasing intrauterine system with gonadotropin-releasing hormone analog for the treatment of adenomyosis," *Medical Principles and Practice*, vol. 22, no. 5, pp. 480–483, 2013, doi: 10.1159/000351431.
- [101] J. Chen *et al.*, "Safety of ultrasound-guided ultrasound ablation for uterine fibroids and adenomyosis: A review of 9988 cases," *Ultrason Sonochem*, vol. 27, pp. 671–676, Jul. 2015, doi: 10.1016/j.ultsonch.2015.05.031.
- [102] L. D. Bradley and N. A. Gueye, "The medical management of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women," *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 214, no. 1. Mosby Inc., pp. 31–44, Jan. 01, 2016. doi: 10.1016/j.ajog.2015.07.044.
- [103] F. Ferrari *et al.*, "Effectiveness of Magnetic Resonance-guided Focused Ultrasound Surgery (MRgFUS) in the uterine adenomyosis treatment: technical approach and MRI evaluation," *Radiologia Medica*, vol. 121, no. 2, pp. 153–161, Feb. 2016, doi: 10.1007/s11547-015-0580-7.
- [104] A. J. Smeets, R. J. Nijenhuis, P. F. Boekkooi, H. A. M. Vervest, W. J. Van Rooij, and P. N. M. Lohle, "Long-term follow-up of uterine artery embolization for symptomatic adenomyosis," *Cardiovasc Intervent Radiol*, vol. 35, no. 4, pp. 815–819, Aug. 2012, doi: 10.1007/s00270-011-0203-1.
- [105] Y. Kishi, M. Yabuta, and F. Taniguchi, "Who will benefit from uterus-sparing surgery in adenomyosis-associated subfertility?," *Fertil Steril*, vol. 102, no. 3, 2014, doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.05.028.
- [106] M. A. P. Oliveira, C. P. Crispi, L. C. Brollo, and R. L. De Wilde, "Surgery in adenomyosis," *Archives of Gynecology and Obstetrics*, vol. 297, no. 3. Springer Verlag, pp. 581–589, Mar. 01, 2018. doi: 10.1007/s00404-017-4603-6.
- [107] L. Liu, H. Tian, D. Lin, L. Zhao, H. Wang, and Y. Hao, "Risk of Recurrence and Reintervention after Uterine-Sparing Interventions for Symptomatic Adenomyosis: A Systematic Review and Meta-Analysis," *Obstetrics and Gynecology*, vol. 141, no. 4. Lippincott Williams and Wilkins, pp. 711–723, Apr. 01, 2023. doi: 10.1097/AOG.0000000000005080.
- [108] E. Berner, E. Qvigstad, A. K. Myrvold, and M. Lieng, "Pelvic pain and patient satisfaction after laparoscopic supracervical hysterectomy: Prospective trial," *J Minim Invasive Gynecol*, vol. 21, no. 3, pp. 406–411, 2014, doi: 10.1016/j.jmig.2013.10.011.
- [109] A. M. McCausland, "Hysteroscopic myometrial biopsy: Its use in diagnosing adenomyosis and its clinical application," *Am J Obstet Gynecol*, vol. 166, no. 6, pp. 1619–1628, 1992, doi: 10.1016/S0002-9378(11)91551-8.
- [110] M. Levgur, M. A. Abadi, and A. Tucker, "Adenomyosis: Symptoms, Histology, and Pregnancy Terminations," 2000.
- [111] A. Lethaby and B. Vollenhoven, "Fibroids (uterine myomatosis, leiomyomas)," 2015. [Online]. Available: www.clinicalevidence.com
- [112] G. Weiss, P. Maseelall, L. L. Schott, S. E. Brockwell, M. Schocken, and J. M. Johnston, "Adenomyosis a variant, not a disease? Evidence from hysterectomized menopausal women in the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN)," *Fertil Steril*, vol. 91, no. 1, pp. 201–206, Jan. 2009, doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.11.025.