



# Adenomiosis: tratamiento

J.-L. Brun, S. Fenomanana, L. Pelage, H. Fernandez

*El tratamiento de la adenomiosis depende de la semiología y del deseo de preservación de la fertilidad. El tratamiento médico inicial de las menorragias incluye los progestágenos y los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (Gn-RH). El dispositivo intrauterino de levonorgestrel suele preferirse a los progestágenos por vía oral por ser más eficaz y producir efectos secundarios más leves, lo que redundaría en un mejor cumplimiento terapéutico. Si fracasa, el tratamiento quirúrgico está indicado para las mujeres que no desean preservar la fertilidad: reducción endometrial si la adenomiosis es superficial e histerectomía si es profunda. Las técnicas de radiología intervencionista (embolización de las arterias uterinas, ultrasonidos focalizados) producen resultados interesantes, pero su lugar no ha sido precisado todavía. Los dolores atribuidos a los adenomiomas pueden tratarse mediante cirugía selectiva (resección, radiofrecuencia), precedida o no por un tratamiento con agonistas de la Gn-RH. En caso de preservación de la fertilidad, el tratamiento es médico si la adenomiosis es difusa sintomática (progestágenos, agonistas de la Gn-RH) o quirúrgico si es focal sintomática (resección de los adenomiomas). En las mujeres infértiles asintomáticas con adenomiosis, que necesitan recurrir a técnicas de reproducción asistida, las posibilidades de embarazos podrían aumentar con un tratamiento previo con agonistas de la Gn-RH.*

© 2015 Elsevier Masson SAS. Todos los derechos reservados.

**Palabras clave:** Adenomiosis; Progestágenos; Agonistas de la Gn-RH; Reducción endometrial; Adenomiomectomía; Histerectomía

## Plan

■ <b>Introducción</b>	1
■ <b>Métodos</b>	1
Tratamientos médicos	1
Tratamientos quirúrgicos	4
■ <b>Indicaciones</b>	6
Ausencia de deseo de preservar la fertilidad	7
Deseo de preservar la fertilidad	8
■ <b>Conclusión</b>	8

El diagnóstico de adenomiosis es difícil porque la semiología es poco específica (menorragias, dolores pélvicos). El diagnóstico ya no se establece de forma sistemática a partir del estudio histológico de una pieza de histerectomía. Se sospecha cada vez más por el aspecto del útero en el estudio por imagen (ecografía, resonancia magnética [RM]), gracias a la calidad de estos métodos y al conocimiento de los signos de esta patología.

El tratamiento es médico (hormonal) o intervencionista (conservador o radical). Se decide a partir de signos de alarma clínicos y según el deseo de embarazo. Sin embargo, a pesar de la orientación diagnóstica del estudio por imagen del útero, la evaluación de los tratamientos sigue siendo difícil.

## ■ Introducción

La adenomiosis es una patología uterina benigna definida por la presencia de islotes de endometrio ectópico en el miometrio. Se han descrito diversas formas clínicas según el grado de extensión de las lesiones en la superficie (adenomiosis difusa o focal, también denominada adenomioma) o según la profundidad de la invasión miometrial (adenomiosis superficial o profunda).

## ■ Métodos

### Tratamientos médicos

La adenomiosis es sintomática en período de actividad genital, y los signos clínicos desaparecen después de la menopausia. El modelo animal de Mori en el ratón sugiere cierta dependencia hormonal de la adenomiosis [1]. En la mujer, la expresión de receptores de estrógeno está

aumentada en los focos de adeniosis en comparación con el endometrio normal [2]. En las primeras 3 semanas del ciclo, las expresiones del marcador de proliferación celular (Ki-67) y de la proteína antiapoptótica (bcl-2) son más fuertes en los focos de adeniosis que en el endometrio normal [2,3]. La expresión de bcl-2 parece estar más regulada por los estrógenos que por mutación genética. Sin embargo, la dependencia hormonal de las células endometriales de los focos de adeniosis no es constante, lo que en parte explica el fracaso del tratamiento hormonal en algunos casos. En estas circunstancias, las principales moléculas antiestrogénicas son los progestágenos, el danazol y los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (Gn-RH).

## Progestágenos

Los progestágenos por vía oral se usan para tratar las menometrorragias premenopáusicas relacionadas o no con la adeniosis. Provocan una atrofia del endometrio por efecto antiestrogénico. Los derivados de la 19-norprogesterona (nomegestrol, promegestona) son útiles debido a su efecto potente y poco androgénico. La prescripción es continua o secuencial según la preferencia de la paciente de tener amenorrea o no. Los derivados de la nortestosterona (linestrenol, noretisterona) son más potentes por su acción atrofiante, pero sus efectos androgénicos marcados limitan su uso a largo plazo.

En esta indicación, la eficacia a medio plazo de los macroprogestágenos es limitada y constituye un argumento adicional para el diagnóstico de adeniosis ante la intención de tratar menorragias idiopáticas [4]. Los signos funcionales reaparecen en el 30-50% de los casos a los 6 meses debido a la hormonorresistencia de la adeniosis. La ausencia de ensayo terapéutico no permite sacar conclusiones en lo que se refiere al uso de los progestágenos por vía oral en esta indicación.

Los progestágenos se prefieren a las píldoras estroprogestágenas, ya que la fracción estrogénica de éstas es desfavorable y se han descrito casos de agravación [5].

## Danazol

Este andrógeno antigonadotrópico, descubierto en 1963, se prescribe con frecuencia por vía oral para disminuir la semiología de la endometriosis externa. Su eficacia sobre la proliferación endometrial ha sido sugerida por trabajos *in vitro*. El danazol inhibe la diferenciación de las células endometriales humanas en cultivo [6]. Esta inhibición es más marcada en un sustrato de cultivo que reproduce una matriz extracelular alterada que una matriz extracelular normal. La curva efecto-dosis es paradójica. Al respecto, el crecimiento celular es inhibido con 100 ng/ml, pero esta inhibición ya no se produce con 500 ng/ml, que es la dosis terapéutica [7]. Esta hormonoterapia podría tener una función más reguladora que inhibidora del desarrollo celular. Bajo tratamiento con danazol, las expresiones de los receptores del estrógeno y de la proteína antiapoptótica bcl-2 están disminuidas en los focos de adeniosis, en comparación con el endometrio normal [2]. Este efecto hormonal y celular es más marcado con los agonistas de la Gn-RH. También podrían intervenir modificaciones inmunitarias locales. Esto produciría una inhibición de los macrófagos y de las células inmunocompetentes por supresión de los antígenos leucocíticos humanos por las células endometriales [6].

El danazol se prescribe clásicamente por vía oral a la dosis de 200-400 mg por día y su tolerabilidad a largo plazo es moderada. Su gran acción androgénica (virilización, trastornos glucolipídicos) limita su uso. También puede prescribirse por vía vaginal (200 mg por día). En 55 mujeres tratadas con danazol vaginal por menometrorragias, éstas habían disminuido en el 55% de los casos al mes de tratamiento y en el 90% a los 3 meses, con duraciones

de menorragias reducidas de 6 días a 1 día, una disminución significativa de las dismenorreas y una mejora de los parámetros hematológicos [8]. El índice de satisfacción fue del 96%. Los efectos adversos fueron dos casos de irritación vaginal. Esta vía de administración sería interesante, pero no ha sido estudiada de forma específica en caso de adeniosis y el período de seguimiento no supera los 6 meses.

## Agonistas de la Gn-RH

### Pauta de ajuste de dosis

La eficacia de los agonistas de la Gn-RH sobre los trastornos del ciclo y las hemorragias perimenopáusicas está bien demostrada. Inducen hipoestrogenismo y, por tanto, atrofia endometrial y una vasoconstricción del miometrio que disminuye las manifestaciones de la adeniosis. Inhiben el factor de crecimiento epidérmico, disminuyendo así la reserva de fibroblastos y el volumen uterino [9-11]. El análisis de las células endometriales mediante cultivo en un medio impregnado de agonistas de la Gn-RH revela una disminución de la expresión de la proteína antiapoptótica bcl-2 y una distribución dispersa de las células en apoptosis en ultramicroscopía [2].

En esta indicación, su eficacia ha sido demostrada en términos subjetivos (síntomas) y objetivos (reducción del volumen uterino). Sin embargo, existen pocas series recientes en las que se haya evaluado este tratamiento. En un estudio con 15 pacientes se ha demostrado una eficacia del 100% sobre las menorragias y las dismenorreas, pero el 81% de las pacientes tratadas con goserilina tuvo oleadas de calor [12]. En otras 15 pacientes presuntamente afectadas por una adeniosis, los agonistas de la Gn-RH redujeron de forma significativa los dolores pélvicos crónicos a los 3 meses, efecto que se expresó por la disminución del consumo de analgésicos y del absentismo laboral [13].

La reducción de la dosis una vez logrado el efecto (*draw-back therapy*) consiste en disminuir las dosis de agonistas de forma gradual en función de la determinación del CA-125. Las dosis diarias de buserelina con pulverizador nasal se escalonan entre 150-750 µg/día según este método. En comparación con las dosis usuales (900 µg/día), la eficacia se mantiene con efectos secundarios aceptables y significativamente menores, sobre todo con relación a los síntomas vasomotores y la densidad mineral ósea a 6 meses (-0,96%) [14].

El espaciado de las inyecciones con evaluación de la administración de 3,75 mg de triptorelina cada 6 semanas (grupo de prueba) o cada 4 semanas (grupo de control) en 70 pacientes presuntamente afectadas de adeniosis no revela una diferencia significativa en términos de dismenorrea (100% de disminución) y de volumen uterino (disminución respectiva del 39% y del 37%). Por lo tanto, es posible espaciar las inyecciones sin alterar la eficacia del tratamiento [15].

### Pauta de bloqueo-sustitución

Los agonistas de la Gn-RH pueden asociarse a un estrógeno y/o a un progestágeno, incluso a un modulador selectivo de los receptores de estrógenos a fin de limitar sus efectos secundarios, en particular sobre el hueso. Eficaz y reversible, el tratamiento suplementario (*add back therapy*) puede prescribirse de entrada o de forma secundaria, primero con agonistas solos, para promover un efecto máximo del tratamiento inhibitorio.

Para la endometriosis externa se han evaluado varios esquemas de bloqueo-sustitución: goserilina o leuprolida asociado a los estrógenos sulfoconjugados equinos y/o al acetato de medroxiprogesterona, goserilina y tamoxifeno, triptorelina y valerato de estradiol [16].

Estas asociaciones permiten prolongar la duración del tratamiento de 1 a 5 años, pero también debe tenerse en cuenta su elevado coste. Por último, aunque estas pautas terapéuticas se recomiendan para la endometriosis

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3919133>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3919133>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)