

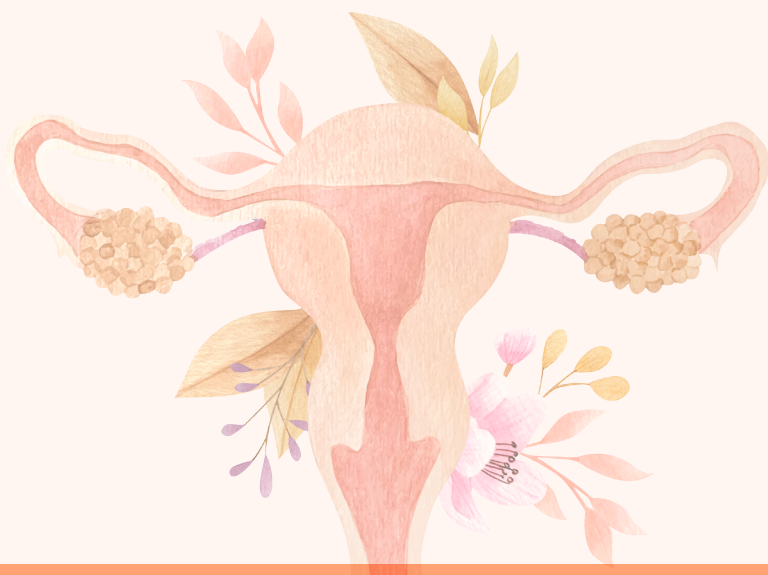


Capítulo 6

Alteraciones benignas del endometrio

Carolina Álvarez Mesa

Especialista en Ginecología y Obstetricia
Docente departamento de Ginecología y Obstetricia
Facultad de Medicina - Universidad de Antioquia



Introducción

El endometrio es un tejido único que sufre cambios cíclicos mensuales que dan como resultado la menstruación, proliferación, secreción y decidualización, bajo la influencia de esteroides ováricos.

Las técnicas de reproducción asistida han permitido conocer mejor su composición, características, las sustancias que produce y las enfermedades que lo afectan y que a su vez, alteran la fertilidad de la mujer.

Aunque todavía el endometrio continúa siendo un gran reto para los investigadores, el conocimiento actual nos permite diagnosticar y tratar algunas de sus alteraciones, mejorando así la calidad de vida de la mujer, su fertilidad y previniendo enfermedades malignas como el cáncer de endometrio.

A continuación, se describirán las principales enfermedades benignas del endometrio, que incluyen los pólipos endometriales, la hiperplasia endometrial y la endometritis crónica.

Pólipos endometriales

Se definen como sobrecrecimientos hiperplásicos y localizados de las glándulas endometriales y del estroma, alrededor de un núcleo vascular, formando una proyección sésil o pedunculada desde la superficie del endometrio. Pueden ser únicos o múltiples y varían en diámetro desde unos pocos milímetros hasta varios centímetros (1, 2).

Su etiología no es clara, se han propuesto varios mecanismos moleculares que incluyen hiperplasia endometrial monoclonal, sobreexpresión de aromatasa endometrial y mutaciones genéticas somáticas. Asimismo, se considera que los estrógenos y la progesterona pueden tener un papel en la etiología, pues se han encontrado receptores de estas hormonas especialmente en mujeres posmenopáusicas (1,2).

La incidencia es difícil de establecer, ya que muchos de ellos son asintomáticos. Entre las pacientes sometidas a biopsia endometrial o histerectomía, la prevalencia oscila entre el 10 y el 24 % (2).

Dentro de los factores de riesgo más ampliamente identificados se encuentran:

- Edad: se considera el principal factor de riesgo, su prevalencia aumenta con la edad, especialmente después de los 40 años.

- Uso de tamoxifeno: la patología endometrial es la más frecuentemente asociada a su uso, con una prevalencia del 30 al 60% (2).

- Terapia hormonal: aún se considera controversial si su uso aumenta la prevalencia de los pólipos endometriales. (1,2)

- Obesidad: se asocia a hiperestrogenismo que estimula los receptores endometriales y favorece, por tanto, el crecimiento celular (1)

- Síndrome de Lynch y Cowden: estas entidades además de representar un factor de riesgo importante para hiperplasia y cáncer endometrial, también parecen tener más riesgo de presentar pólipos endometriales.

- Hipertensión arterial crónica

Se calcula que, sin tratamiento hasta un 25% de los pólipos endometriales pueden regresar espontáneamente. No se han identificado factores que se relacionen con su progresión o con su resolución (2,3).

El 95 % de los pólipos endometriales son benignos, los pólipos malignos son más frecuentes en mujeres posmenopáusicas y suelen manifestarse con sangrado uterino anormal. No se ha encontrado hasta ahora datos consistentes que relacionen el tamaño, el número o la localización con mayor riesgo de malignidad (4)

La alta prevalencia de pólipos endometriales en mujeres infértiles sugiere una relación entre estos y la infertilidad. Sin embargo, no parecen estar asociados con un mayor riesgo de aborto espontáneo o resultados obstétricos adversos (2).

Aunque muchos de los pólipos son asintomáticos, su principal manifestación clínica es el sangrado uterino anormal que ocurre en el 64 a 88% de las pacientes, específicamente el sangrado intermenstrual, el cual suele ser escaso y asociarse a la actividad física o al coito. Los pólipos se han encontrado en el 10 a 40% de las mujeres premenopáusicas que sufren sangrado anormal, y representan entre el 21 al 28% del sangrado en la posmenopausia, en estas pacientes siempre

debe descartarse malignidad (2).

Los pólipos endometriales a menudo se identifican incidentalmente en una ecografía pélvica o una histeroscopia realizada para otra indicación. También pueden diagnosticarse al encontrar células endometriales benignas en la citología (5). En cuanto a la evaluación diagnóstica, una adecuada historia clínica es fundamental, en la cual debe indagarse sobre las características del sangrado, la duración, los factores relacionados, los factores de riesgo, la presencia de infertilidad y el deseo obstétrico.

La ecografía transvaginal se considera la prueba de primera línea, ya que es de fácil acceso y de bajo costo. El pólipo endometrial generalmente aparece como una lesión hiperecogénica con contornos regulares en la cavidad endometrial, no obstante, también puede aparecer como un engrosamiento endometrial inespecífico. Comparada con la histeroscopia, la ecografía transvaginal tiene un 91% de sensibilidad y 90% de especificidad, se recomienda realizarla en la fase proliferativa del ciclo menstrual para una mejor visualización y para diferenciar de un posible “endometrio polipode”. Tiene como gran desventaja que es operador dependiente (2). La adición de flujo color aumenta su capacidad para diagnosticar pólipos endometriales al visualizarse el “vaso nutricio” típico de estas lesiones y por tanto diferenciarlo de un mioma submucoso, pero hasta ahora no ha logrado diferenciarlos de hiperplasia y malignidad.

La infusión de solución salina (histerosonografía) mejora la precisión diagnóstica especialmente para pólipos pequeños, sin embargo, no reemplaza el estudio histológico para el diagnóstico final (2). Se recomienda realizarla cuando la ecografía transvaginal no es concluyente, o en la valoración de un endometrio engrosado en pacientes posmenopáusicas, en las que no es posible realizar histeroscopia (7). También se recomienda en pacientes premenopáusicas en las que no está indicada la extracción y se planifica un manejo expectante.

La biopsia a ciegas por medio de dilatación y curetaje no es un método diagnóstico apropiado para pólipos endometriales, además puede generar fragmentación del pólipo y por ende dificultades en el diagnóstico histológico (2).

La biopsia guiada por histeroscopia es el método diagnóstico de elección, posee la mayor sensibilidad y especificidad de las pruebas conservadoras, su problema es que no está disponible

en todos los centros. La elección de histeroscopia oficial o bajo anestesia en el quirófano, depende de la habilidad del cirujano y la decisión de la paciente (1,2).

El manejo conservador es posible en pacientes asintomáticas con pólipos pequeños, se calcula que hasta el 25% pueden tener regresión espontánea. El manejo médico no está recomendado.

La polipectomía histeroscópica es el manejo de elección, las diferencias entre las técnicas no parecen afectar el resultado. Se recomienda la polipectomía en mujeres con pólipos sintomáticos, pues existe evidencia que el sangrado anormal mejora en el 75 a 100% de estas mujeres. Las tasas de recurrencia evidenciadas en algunos estudios oscilan entre 2.5 – 3.7 % (2)

Algunos autores recomiendan la polipectomía en todas las mujeres posmenopáusicas independiente del tamaño, por el mayor potencial de malignidad, asimismo, en mujeres premenopáusicas con factores de riesgo para cáncer endometrial.

También se recomienda en mujeres con infertilidad, pues aumenta la tasa de embarazo de 43 a 80% en algunos estudios, aunque los datos son limitados y se requiere más evidencia.

Opciones quirúrgicas radicales como la histerectomía, aunque garantiza que no haya recurrencias, se considera un procedimiento mayor con riesgo importante de complicaciones y alto costo, por tanto, no debe ser de elección en el manejo de los pólipos endometriales (2).

El endoceptivo liberador de levonorgestrel puede reducir el riesgo de pólipos e hiperplasia endometrial en pacientes que se encuentran en tratamiento con tamoxifeno. Sin embargo, los beneficios deben sopesarse con el riesgo de recurrencia del cáncer de mama. Por lo tanto, en la última recomendación de Cochrane sobre este tema, consideran que se requieren más estudios antes de recomendarlo en la práctica clínica (7).

Hiperplasia endometrial

Se define como la proliferación anormal de glándulas endometriales y estroma, generalmente asociado a estimulación estrogénica.

El sistema de clasificación utilizado actualmente es de la Organización Mundial de la Salud (OMS), actualizado en el 2014, e incluye las siguientes categorías (9, 10):

- Endometrio normal: durante el ciclo menstrual prolifera en la fase folicular y es secretor en la fase lútea. No hay acumulación de glándulas y éstas están organizadas y sus células no son mitóticamente activas.
- Hiperplasia sin atipia (previamente hiperplasia simple o compleja sin atipia): la relación glándula – estroma está aumentada, las glándulas pueden estar dilatadas pero no tienen características nucleares atípicas. Es considerada una enfermedad no neoplásica.
- Hiperplasia con atipia (previamente hiperplasia simple o compleja con atipia): la relación glándula – estroma

aumenta mucho más y hay una desorganización de las glándulas con evaginación luminal, mitosis celular y atipia nuclear. Se considera un precursor del carcinoma endometrial tipo I, pues comparten las mismas alteraciones genéticas.

Es difícil calcular su prevalencia debido a las diferentes manifestaciones clínicas, y los cambios en los sistemas de clasificación, pero se conoce que es mucho más frecuente en pacientes perimenopáusicas o posmenopáusicas tempranas.

En la **tabla 1** se pueden identificar los factores de riesgo, los cuales tienen en común la exposición del endometrio al estrógeno continuo sin la oposición de la progestina. Este efecto puede deberse a una fuente de estrógeno endógena o exógena.

Menstruales	Iatrogénico	Comorbilidades
>40 años	Tamoxifeno	Obesidad
Posmenopausia	Terapia hormonal sólo con estrógenos	Diabetes
Nuliparidad		HTA
Infertilidad		Síndrome de Lynch
Menarca temprana /menopausia tardía		
Anovulación		

Tabla 1: Factores de riesgo para hiperplasia endometrial

Adaptado de Auclair MH, Yong PJ, Salvador S, Thurston J, Colgan TTJ, Sebastianelli A. Guideline No. 390-Classification and Management of Endometrial Hyperplasia. J Obstet Gynaecol Can. 2019 Dec;41(12):1789-1800

El sangrado uterino anormal es la principal manifestación clínica, en mujeres premenopáusicas puede presentarse como alteraciones en la frecuencia, la cantidad, la regularidad o la duración. En una revisión sistemática que incluyó 65 artículos, se evidenció una mayor relación con cáncer endometrial en las mujeres que presentaban sangrado intermenstrual que aquellas que tenían sangrados menstruales abundantes. Cualquier sangrado en mujeres posmenopáusicas debe ser estudiado (10). Ocasionalmente puede manifestarse con hallazgos anormales en la citología (células endometriales

benignas o glandulares atípicas)

En el examen físico puede encontrarse aumento del índice de masa corporal (IMC) frecuentemente en rangos de obesidad, signos asociados al síndrome de ovario poliquístico como acné, hirsutismo, acantosis nigricans; pero el examen pélvico suele ser normal (9,10).

La hiperplasia endometrial puede progresar o coexistir con cáncer de endometrio, esta progresión es casi 4 veces

mayor en la hiperplasia atípica. El carcinoma endometrial concomitante puede estar presente en hasta el 40 % de las pacientes con hiperplasia endometrial con atipia, y en <1 % de las pacientes sin atipia (11).

El diagnóstico es histológico, y debe realizarse por biopsia endometrial en mujeres con factores de riesgo, mayores de 40 años que no responden a tratamiento médico o posmenopáusicas (9,10).

En mujeres posmenopáusicas, puede realizarse inicialmente una ecografía transvaginal que nos ayudaría a dirigir las demás pruebas diagnósticas. Así, si el engrosamiento endometrial es ≤ 4 mm, no se requiere biopsia endometrial, pero si el endometrio es > 4 mm (o no se puede visualizar), debe realizarse.

Para la biopsia de endometrio existen varias técnicas, las más utilizadas son aquellas conocidas como “a ciegas” porque no permiten visualizar la cavidad endometrial. Dentro de estos métodos, la técnica con cánula de Pipelle, fue la que mostró mayor sensibilidad en un metaanálisis realizado en el año 2000 por Dijkhuizen et al., el cual incluyó 39 estudios y 7914 pacientes (12). El problema de estos métodos a ciegas es que comúnmente no se logra obtener muestra de toda la cavidad endometrial, lo que puede dificultar o retrasar el diagnóstico. En mujeres de alto riesgo, con persistencia del sangrado y biopsia negativa, debe utilizarse otra técnica diagnóstica como la biopsia por histeroscopia.

El principal objetivo en el tratamiento de la hiperplasia endometrial es identificar la coexistencia o prevenir la progresión a cáncer de endometrio.

El tratamiento depende de factores como el tipo de hiperplasia, estado de menopausia, deseo de fertilidad, necesidad anticonceptiva y presencia de factores de riesgo.

Inicialmente debe educarse sobre la importancia de modificar factores de riesgo, especialmente la obesidad y controlar las comorbilidades como diabetes e hipertensión (10).

En la hiperplasia sin atipia, aunque el riesgo de progresión a cáncer de endometrio ha sido poco estudiado, se calcula que es inferior al 5%. Si bien el manejo expectante pudiera ser una opción en pacientes premenopáusicas con bajo riesgo de progresión a cáncer, y en algunos estudios observacionales

se han encontrado tasas de regresión superiores al 50%, actualmente la recomendación de la mayoría de los autores es iniciar manejo médico (10).

El tratamiento de elección son las progestinas, ya sea en presentación oral (tabla 2) o endoceptivo liberador de levonorgestrel y son efectivos tanto en mujeres premenopáusicas como posmenopáusicas.

Las progestinas revierten la hiperplasia endometrial mediante la activación de los receptores de progesterona, lo que da como resultado la deciduización del estroma y el posterior adelgazamiento del endometrio. La exposición a la progestina también activa las enzimas hidroxilasa para convertir el estradiol en su metabolito menos activo, la estrona.

Las tasas de regresión son de 67% a 72% y 81% a 94% con progestinas orales y endoceptivo respectivamente (10). El acetato de medroxiprogesterona de depósito también puede ser una opción terapéutica, con tasas de regresión de 92% a 6 meses. El endoceptivo se considera el tratamiento de elección, dada su efectividad y sus pocos efectos secundarios comparado con las otras opciones (13).

Los anticonceptivos orales combinados y los inhibidores de aromatasa, como el letrozole, también son una opción terapéutica en el manejo de hiperplasia endometrial sin atipia. Se recomienda que el tratamiento sea mínimo de 6 meses, y realizar una biopsia endometrial de control a los 3-6 meses de iniciado, para evaluar respuesta y la no progresión a cáncer.

El tratamiento quirúrgico debe considerarse en aquellas pacientes que progresen a hiperplasia atípica o a carcinoma, que no deseen preservar su fertilidad o que no haya regresión después de 12 meses de tratamiento médico (10). En estos casos, la histerectomía con salpingectomía son los procedimientos de elección, en mujeres posmenopáusicas pudiera realizarse además ooforectomía bilateral.

La ablación endometrial también ha sido estudiada, pero no existe suficiente evidencia, por lo que se recomienda de primera línea sólo cuando haya contraindicación para el manejo quirúrgico.

Progestina	Dosis		Presentación
	Sin atipia	Con atipia	
Acetato de megestrol	40 mg cada 12 horas	80 mg cada 12 horas	No disponible en nuestro medio
Acetato de medroxiprogesterona	10 -20 mg al día	10 -20 mg al día	Tabletas de 5 y de 10 mg
Acetato de noretindrona	5 – 15 mg al día	Poca evidencia	
Progesterona micronizada	Progestina débil. No se recomienda para manejo de hiperplasia endometrial		

Tabla 2: Tratamiento de la hiperplasia endometrial

Adaptado de: Gallos ID, Alazzam M, Clark TJ, et al. Management of Endometrial Hyperplasia. Green-top Guideline No. 67. https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/green-top-guidelines/gtg_67_endometrial_hyperplasia.pdf (Accessed on July 30, 2015)

En la hiperplasia endometrial con atipia, el riesgo de progresión a cáncer está entre el 15 y el 40 por ciento, según estudios con hasta 20 años de seguimiento. Por esta razón, el tratamiento de elección es el quirúrgico con histerectomía total y salpingo-orectomía bilateral, aunque hay controversia con respecto a la ooforectomía especialmente en mujeres premenopáusicas con bajo riesgo. Puede considerarse el manejo médico en pacientes que deseen preservar su fertilidad o que tengan alguna contraindicación quirúrgica, explicando claramente los riesgos del mismo, especialmente en progresión a cáncer o cáncer concomitante. El manejo conservador en estas pacientes puede hacerse con progestinas, inhibidores de aromatasa o agonistas de la GnRH por mínimo 6 meses. Las tasas de regresión se calculan entre 55 %- 92% y las de progresión de 3% a 55% (10). El endoceptivo liberador de levonorgestrel se considera de primera línea por tener tasas de regresión más altas y de progresión más bajas. La obesidad es el factor de riesgo más asociado a bajas tasas de regresión (14). La biopsia de endometrio debe realizarse cada 3 meses hasta obtener 2 muestras negativas. Posteriormente se debe realizar cada 6 meses por 2 años y cada año hasta que se corrijan factores de riesgo o se realice manejo quirúrgico. La falla al tratamiento dada por persistencia del sangrado anormal o por histología anormal en el seguimiento, se consideran indicaciones de manejo quirúrgico. En pacientes que no son candidatas a cirugía o en aquellas que presenten

recurrencias, se puede dar un segundo ciclo de progestinas.

Debe indagarse sobre la necesidad de brindar opciones para preservación de la fertilidad como criopreservación de óvulos o de embriones antes de la cirugía.

Engrosamiento endometrial asintomático

Se define como un endometrio mayor de 5 mm por ultrasonido en mujeres posmenopáusicas sin sangrado. Hay controversia sobre la medida “normal” en mujeres con terapia hormonal. Estudios recientes, sugieren que un grosor endometrial entre 8 y 11 mm en pacientes asintomáticas puede considerarse normal.

La sociedad americana de Cáncer no recomienda la tamización de rutina en mujeres asintomáticas. Generalmente el engrosamiento endometrial es un hallazgo incidental en ultrasonidos realizados por otras causas. En 2009, el Colegio Americano de Ginecólogos y Obstetras (ACOG) consideró que no existía evidencia para recomendar estudio de rutina en pacientes asintomáticas con engrosamiento endometrial. Deben considerarse los factores de riesgo para definir la realización de biopsia endometrial, especialmente la obesidad y la anovulación crónica.

En conclusión, mujeres posmenopáusicas, con endometrio engrosado < de 11 mm, no requieren estudios adicionales de rutina. La decisión dependerá de los factores de riesgo (16).

Endometritis crónica

Se define como una inflamación localizada de la mucosa endometrial caracterizada por la presencia de edema, aumento de la densidad celular del estroma, así como la presencia de infiltrado de células plasmáticas en este. Estos cambios a nivel del microambiente del endometrio pueden afectar la receptividad endometrial (17).

Los microorganismos más involucrados en esta entidad son enterobacterias, *enterococos*, *estreptococos*, *estafilococos*, *Mycoplasma* y *Ureaplasma* (18).

Alrededor del 25% de las pacientes son asintomáticas, los síntomas son inespecíficos como dolor pélvico, flujo vaginal, dispareunia, sangrado anormal (18).

El diagnóstico puede hacerse por histeroscopia, en la cual los hallazgos más frecuentes son hiperemia difusa o local, edema del estroma y presencia de micropólipos (menores de 1 mm). En la biopsia endometrial se observan células plasmáticas. Algunos de los microorganismos implicados no son fácilmente cultivables.

Se ha encontrado hasta en un 40% de pacientes infértiles y parece ser responsable de fallas repetidas en la implantación y de los abortos recurrentes (17,18).

El esquema antibiótico de elección es la combinación de doxiciclina 100 mg VO cada 12 horas y metronidazol 500 mg VO cada 12 horas, ambos por 14 días.

Existe actualmente evidencia que señala que el tratamiento antibiótico mejora las tasas de implantación y disminuye la tasa de aborto (19).

Conclusiones

Las enfermedades benignas del endometrio se pueden diagnosticar fácilmente y su tratamiento en muchos casos ayuda a prevenir enfermedades malignas

Los factores de riesgo, especialmente la obesidad, son

fundamentales en fisiopatología de las enfermedades del endometrio y deben tenerse en cuenta en la decisión de los tratamientos

Bibliografía

1. Gregoriou O, Konidaris S, Vrachnis N, et al. Parámetros clínicos relacionados con malignidad en pólipos endometriales. *Climatérico* 2009; 12:454.
2. AAGL Practice Report: Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Endometrial Polyps. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, 2012; 19:1
3. Wong M, Crnobrnja B, Liberale V et al. The natural history of endometrial polyps. *Hum Reprod* 2017; 32:340
4. Lee SC, Kaunitz AM, Sanchez-Ramos L, Rhatigan RM. The oncogenic potential of endometrial polyps: A systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010;116(5):1197-205
5. Beal HN, Stone J, Beckmann MJ, McAsey ME. Endometrial cells identified in cervical cytology in women > or = 40 years of age: criteria for appropriate endometrial evaluation. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196:568. e1.
6. El-Sharkawy et al. Three-dimensional ultrasonography and power Doppler for discrimination between benign and malignant endometrium in premenopausal women with abnormal uterine bleeding. *BMC Women's Health*.2016; 16:18
7. Romero SA, Young K, Hickey M, Su Hl. Levonorgestrel intrauterine system for endometrial protection in women with breast cancer on adjuvant tamoxifen. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020; 21;12(12):CD007245
8. Bosteels J, van Wessel S, Weyers S, Broekmans FJ, D'Hooghe TM, Bongers M, Mol BJ. Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 12. Art. No.: CD009461
9. Emons G, Beckmann MW, Schmidt D, Mallmann P; Uterus commission of the Gynecological Oncology Working Group (AGO). New WHO Classification of Endometrial Hyperplasias.

Geburtshilfe Frauenheilkd. 2015;75(2):135-136

10. Auclair MH, Yong PJ, Salvador S, Thurston J, Colgan TTJ, Sebastianelli A. Guideline No. 390-Classification and Management of Endometrial Hyperplasia. J Obstet Gynaecol Can. 2019;41(12):1789-1800

11. Cardwell CR, McCluggage WG, Quinn D, Wylie J, McMenamin ÚC. Concurrent and future risk of endometrial cancer in women with endometrial hyperplasia: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2020;15(4):e0232231

12. Dijkhuizen FP, Mol BW, Brolmann HA, et al. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia. Cancer 2000; 89:1765–72

13. Ørbo A, Vereide AB, Arnes M, et al. Levonorgestrel-impregnated intrauterine device as treatment for endometrial hyperplasia: a national multicentre randomised trial. BJOG 2014; 121:477–86.

14. Gallos ID, Shehmar M, Thangaratinam S, Papapostolou TK, Coomarasamy A, Gupta JK. Oral progestogens vs levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. Am J Obstet Gynecol. 2010;203(6): 547.e1-10

15. Gallos ID, Alazzam M, Clark TJ, et al. Management of Endometrial Hyperplasia. Green-top Guideline No. 67 https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/green-top-guidelines/gtg_67_endometrial_hyperplasia.pdf (Accessed on July 30, 2015)

16. Wolfman W. No. 249-Asymptomatic Endometrial Thickening. J Obstet Gynaecol Can. 2018;40(5): e367-e377

17. Puente E, Alonso et al. Chronic endometritis: old problem, novel insights and future challenges. Int J Fertil Steril. 2020; 13(4): 250-256.

18. Moreno I, Cicinelli E, Garcia-Grau I, et al. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology. AmJ Obstet Gynecol 2018; 218:602.e1-16

19. Gay C, Hamdaoui N, Pauly V, Rojat Habib MC, Djemli A, Carmassi M, Chau C, Bretelle F. Impact of antibiotic treatment for chronic endometritis on unexplained recurrent pregnancy loss. J Gynecol Obstet Hum Reprod. 2021;50(5):102034