

CORRELACIÓN CLÍNICA, POR ULTRASONIDO E HISTOPATOLOGÍA DEL ENGROSAMIENTO ENDOMETRIAL EN PACIENTES PRE Y POST MENOPÁUSICAS HOSPITAL "CARLOS ANDRADE MARÍN": 2011 - 2012

Dra. Gabriela Miñaca Torres

Médico Postgradista USFQ

Dr. Fabián Salazar Baldeon

Médico Tratante, Ginecología - HCAM

Correspondencia:

gabrielamt48@hotmail.com

Fecha de recepción: 25-01-2013

Fecha de aceptación: 26-03-2013

RESUMEN

Desde enero del 2011 a diciembre del 2012, realizamos un estudio retrospectivo, descriptivo en pacientes post menopáusicas que no reciben terapia hormonal de reemplazo, tomadas en la consulta externa y/o emergencia del Hospital Carlos Andrade Marín y que presentaban aumento del grosor endometrial detectado por ultrasonido transvaginal (>4 mm en la post menopausia y >16 mm en la pre menopausia). Se realizó biopsia endometrial para su estudio histopatológico. En total se estudiaron 360 pacientes: 180 post menopáusicas y 180 pre menopáusicas. Los límites de edad fueron 22 y 90 años. El grosor endometrial promedio fue de $14,7 \pm 10,5$ mm. Las hiperplasias corresponden al mayor porcentaje en todos los grupos, con mayor prevalencia de hiperplasia simple sin atipias ($>$ porcentaje en peri menopáusicas), seguida de hiperplasia compleja con atipia, hiperplasia compleja sin atipia y finalmente hiperplasia simple con atipia. En las peri menopáusicas, el grosor endometrial fue entre 14 a 49 mm con una media de $19,3 \pm 5,4$. La patología maligna tiene un porcentaje dos veces mayor en las post menopáusicas (15,6% vs el 5%) y en las peri menopáusicas correspondió a un 8,5%. Las nuligestas tuvieron patología maligna mayor (18,8%), al igual que las hiperplasias (37,6%). Se concluye que el grosor endometrial promedio por ultrasonido TV en edad reproductiva fue de 16 y 20 mm y en las menopáusicas entre 10 y 14 mm. La principal causa de engrosamiento endometrial en la post menopausia fue atrofia y luego patología maligna e hiperplasia simple sin atipia, en las pacientes en edad reproductiva fueron endometrio proliferativo y secretor con patrón de crecimiento anormal seguido de hiperplasia endometrial simple sin atipia y pólipo endometrial. En la peri menopáusicas el porcentaje de hiperplasia simple sin atipia y compleja con atipia fue mayor. La patología maligna es mayor en la post menopausia (15,6%), en la peri menopausia (8,5%). Es importante considerar los resultados en nuestra propia población ante la presencia de sangrado post menopáusico y el sangrado en las pacientes peri menopáusicas no debe subestimarse.

PALABRAS CLAVE: menopausia, endometrio, histopatología.

ABSTRACT

From January 2011 to December 2012, we conducted a retrospective descriptive study in postmenopausal women not receiving hormone replacement therapy, taken in the outpatient and / or emergency Carlos Andrade Marín Hospital and who had endometrial thickening detected by ultrasound transvaginal (> 4 mm in postmenopause and > 16 mm in the pre menopause). Endometrial biopsy was performed for histopathological study. A total of 360 patients were studied: 180 postmenopausal and 180 premenopausal. The age limits were 22 and 90 years. The average endometrial thickness was 14.7 ± 10.5 mm. Hyperplasia correspond to the largest percentage in all groups, with the highest prevalence of simple hyperplasia without atypia ($>$ percentage perimenopausal), followed by complex hyperplasia with atypia, complex hyperplasia without atypia and finally simple hyperplasia with atypia. In the perimenopausal, endometrial thickness was between 14 to 49 mm with an average of 19.3 ± 5.4 . The percentage malignancy has a twice higher in postmenopausal (15.6% vs. 5%) and in the perimenopausal corresponded to 8.5%. The nulliparous had higher malignancy (18.8%), as hyperplasia (37.6%). We conclude that the mean endometrial thickness by ultrasound TV reproductive age was 16 and 20 mm and in the menopausal between 10 and 14 mm. The main cause of endometrial thickening postmenopausal atrophy was then malignancy and simple hyperplasia without atypia, in patients of reproductive age were proliferative and secretory endometrium with abnormal growth pattern followed by a simple endometrial hyperplasia without atypia and endometrial polyp. The percentage of perimenopausal simple hyperplasia without atypia, complex with atypia was higher. The malignancy is higher in postmenopausal (15.6%) in the perimenopausal (8.5%). It is important to consider the results in our own population in the presence of postmenopausal bleeding and bleeding in the peri menopausal patients should not be underestimated.

KEYWORDS: menopause, endometrial histopathology.

INTRODUCCIÓN

La menopausia es el periodo después de 12 meses de amenorrea que se presenta sin una causa patológica definida, pero tras ello se refleja la disminución fisiológica de la secreción hormonal ovárica. Múltiples cambios fisiológicos se presentan en la mujer que alcanza la menopausia, dentro de ellos los observados a nivel endometrial representan un estudio especial, mas aun en los últimos años, ya que con el aumento de la obesidad y enfermedades crónicas como diabetes e hipertensión se condiciona una tendencia al aumento de la patología maligna a este nivel, y su diagnóstico oportuno permite su manejo adecuado.¹

Durante la consulta ginecológica se realizan un gran número de ecografías transvaginales por diversos fines y cada vez es más frecuente encontrar como hallazgo ecográfico un endometrio engrosado en pacientes asintomáticas y es en esta situación que nos vemos enfrentados a determinar si corresponde o no el realizar un procedimiento a veces invasivo, para estudiar el endometrio, siendo indudablemente el descarte o confirmación de patología maligna la causa principal que motiva el estudio.

Clínicamente tras la menopausia el sangrado uterino siempre es anormal y su interés radica en que una neoplasia a este nivel sobreviene hasta en un 10% de estas pacientes,⁽²⁾ normalmente esto relacionado con un endometrio engrosado, situación que se presenta en promedio a la sexta década de vida representando 14 consultas de 1000 al año, y siendo el sangrado la principal manifestación, corresponde casi al 50% de las consultas de mujeres peri y postmenopáusicas,³ y su incidencia en la población general es del 3 al 17%.⁴

El grosor endometrial depende de una condición hormonal, y para su mejor estudio, la ecografía transvaginal ha tenido un importante rol en el diagnóstico de alteraciones endometriales en especial en la postmenopausia determinando hallazgos que puedan sugerir patología endometrial en pacientes asintomáticas y sintomáticas, determinando la pauta para tomar diferentes conductas al respecto.

El endometrio es la túnica mas interna del útero, y está sujeta a progresivos cambios histológicos durante el ciclo menstrual en su capa funcional, la cual contiene una zona compacta que incluye al estroma subyacente al epitelio luminal y una zona esponjosa intermedia, que contiene glándulas tortuosas empaquetadas con mayor densidad. Por otra parte la capa basal por debajo de la zona esponjosa y adyacente al miometrio, contiene la base de las glándulas y la vasculatura de sostén. Las células glandulares al estimularse producen receptores de estrógeno en el citoplasma y prolifera el número y tamaño de las mismas en la etapa reproductiva; sin

embargo, el efecto de la progesterona contrarresta esta influencia madurando su epitelio que se desprende durante la menstruación e iniciar otro ciclo.

En la menopausia, el endometrio basal se interdigita con el miometrio favoreciendo un cierto grado de adenomiosis superficial, esperable hacia la quinta década. El endometrio infiltrante no presenta los cambios cíclicos normales, hay atrofia endometrial y actividad mitótica cesante y así la superficie petequial hemorrágica frágil inestable produce sangrado. Las células epiteliales se retraen en tamaño y el estroma se torna fibrótico. Hacia la luz de las glándulas del endometrio se observa un material eosinófilo compacto que ocasiona ingurgitación y, de esta manera, origina el patrón histológico conocido como atrofia quística.^{2,3}

Con frecuencia en pacientes perimenopáusicas o al primer año de la menopausia se presenta un hiperestrogenismo relativo (producción de estrógenos sin oposición), y con ello otros procesos hiperplásicos benignos focales acentuados. Esto se traduce en un aumento del grosor endometrial descrito como un indicador de riesgo de cáncer de endometrio al avanzar en edad denominado "hiperplasia", y que requiere una confirmación histopatológica ya que se ha visto que según su tipo, el endometrio hiperplásico en diversos porcentajes podría regresar a la normalidad en forma espontánea o con tratamiento, persistir como tal o evolucionar a carcinoma.

La clasificación propuesta por Kurman del engrosamiento endometrial se basa en dos elementos: la complejidad arquitectónica de la proliferación endometrial y la existencia o no de atípías. Por el patrón arquitectónico se diferencian dos grandes grupos: hiperplasia simple y compleja.⁽⁴⁾ Al primero corresponde la existencia de una relación glándulo-estromal aumentada. El endometrio grueso depende de glándulas con dilatación quística y proyecciones e invaginaciones que producen un contorno irregular de la glándula agrandada. Las glándulas están agrupadas, el estroma tiene una densidad celular mayor que la habitual y pueden aparecer células espumosas en el estroma. La hiperplasia compleja tiene dos características: la morfología de glándulas "espalda contra espalda" y papilas intraluminales. La pseudoestratificación es frecuente y da un aspecto de dos a cuatro capas celulares. La actividad mitótica es muy variable y puede llegar incluso, hasta 10 mitosis por 10 campos de gran aumento.

En relación a las atípías se caracteriza por un patrón de hiperplasia, aunque habitualmente la arquitectura histológica es compleja, las células de las glándulas están agrandadas, con hiper cromasia nuclear y aumento de tamaño nuclear y con una relación núcleo-citoplasma agrandada. Los núcleos son irregulares en tamaño y forma, y su membrana esta engrosada, núcleo predominante y cromatina en grumos gruesos.

La importancia de estudiar la hiperplasia endometrial radica en que se ha reconocido como una lesión pre-neoplásica en el seguimiento de varias pacientes con hiperplasia, uno de ellos Kurman et al, con una muestra de 170 pacientes y después de 13.4 años de seguimiento describió que la progresión a carcinoma ocurrió en 1% de pacientes con hiperplasia simple, en 3% con hiperplasia compleja; y al coexistir atipias, el tumor apareció en 8 y 29% de los casos con hiperplasia simple y compleja, respectivamente.⁵

El carcinoma endometrial se presenta en un 75% de pacientes postmenopáusicas, del 15% al 20% de perimenopáusicas y sólo un 5% a 10% de premenopáusicas. El principal síntoma es el sangrado o flujo achocolatado vaginal en un 85% de ocasiones debido a la necrosis del tejido maligno y por endometritis crónica, y un promedio de un 20% de mujeres postmenopáusicas con sangrado se debe a malignidad, sin embargo a mayor edad puede presentarse por estenosis cervical hematometra o piometra, además de dolor pélvico o una sensación asociada de presión causada por el crecimiento uterino o por enfermedad extrauterina diseminada.⁶ Menos del 5% de las mujeres con carcinoma endometrial son asintomáticas y su diagnóstico suele realizarse en el 70 a 80% de las veces cuando la lesión se encuentra circunscrita al útero.⁷

Etiología

La hiperplasia de endometrio suele evolucionar sobre un endometrio proliferativo por factores endógenos como exposición a un ambiente hormonal estrogénico prolongado en ausencia de oposición (RR 4 a 6 veces) en ciclos anovulatorios crónicos tumores funcionales de ovario productores de estrógeno y por factores exógenos como terapia hormonal de reemplazo sin oposición (RR 2 a 3), también se lo ha relacionado con la obesidad (RR de 3 con un sobrepeso de 10 kg), consecutivo a la aromatización de andrógenos a estrógenos (3 veces más), la síntesis intratumoral estrogénica, por producción in situ endometrial de estrógenos que se relaciona con la aparición de patología endometrial.⁸

La isoenzima 17-beta-hidroxiesteroide-deshidrogenasa tipo 1 y 2 cataliza la interconversión de estrona y estríol, y modula la concentración tisular de estradiol bioactivo, que puede estar relacionada con la génesis de hiperplasia y carcinoma. Otros factores relacionados son la menopausia (2 veces más sobre los 52 años), nuliparidad (2 veces más), baja paridad menor a 2 con un RR de 3 y Diabetes Mellitus con un RR de 3.

Por otra parte, existen factores que disminuyen la exposición a los estrógenos e incrementan los valores de progesterona y tienden a ser protectores, como los anticonceptivos orales, e incluso se ha descrito al tabaco.⁹

Clínica

El engrosamiento endometrial en la mayoría de

veces puede pasar como asintomático, y un pequeño porcentaje puede presentar patología maligna (1.3%).⁽¹⁰⁾ La manifestación clínica más frecuente es el sangrado uterino anormal de abundancia variable que va disminuyendo a medida que se aumenta en edad,⁽¹¹⁾ y porque el grupo poblacional descrito representa una probabilidad mayor de neoplasia endometrial, ante cualquier eventual sangrado en la post menopausia, primero debe existir una acuciosa anamnesis, evaluando factores de riesgo, examen físico intentando objetivar origen del sangrado, evaluación del cuello uterino y toma de PAP, y consecutivamente descartar patología maligna endometrial como causa, ya que con un diagnóstico temprano tiene una supervivencia cercana al 96%.

Diagnóstico

Pueden aplicarse diversas técnicas que se pueden complementar entre sí,⁽¹²⁾ pero siendo la ecografía transvaginal un estudio poco invasivo, no costoso y bien aceptado, ha demostrado ser el gold estándar desde hace casi dos décadas para la valoración del grosor y aspecto endometrial y fue establecido desde el Consenso del 2001 los puntos de corte para considerar un grosor patológico: ≥ 16 mm en edad reproductiva, ≥ 5 mm para la postmenopausia y ≥ 8 mm en la postmenopausia con terapia de reemplazo hormonal, aunque según algunos autores el corte no debe ser diferente para la mujer con TRH o sin ella.^{13,14}

En la práctica clínica, un grosor ≤ 4 mm es capaz de excluir patología significativa con un valor predictivo positivo de 87,3% y un 90% de sensibilidad, por ello el punto de corte en la postmenopausia ha establecido varias controversias.¹⁵

Existen estudios que sugieren incluso que el punto de corte cambia según los años después de la menopausia, considerando normal hasta 4 mm en los primeros 5 años de la posmenopausia y hasta 3 mm para aquellas con más de 5 años.⁽¹⁶⁾ Un último meta análisis demostró que la sensibilidad para 4 mm fue de 94.8% y la especificidad de un 46.7% y de un 90.3% y un 54.0% para 5 mm, respectivamente. Un corte de 3 mm se encontró que tuvo una sensibilidad de un 97.9% y una especificidad de un 35.4%.¹⁷

La técnica correcta de medición endometrial se realiza en la primera fase del ciclo menstrual, en un corte medio sagital, en su grosor máximo, desde el punto más externo de la capa anterior hasta el más externo de la posterior. En caso de encontrarse la cavidad ocupada, se debe medir cada capa por separado y sumar las dos. En la postmenopausia esta medición puede dificultarse por la posición del útero, frecuencia de calcificaciones, bordes endometrio-miometrio más difusos, entre otros.⁽¹⁸⁾ Además en la valoración debe considerarse otros hallazgos que traducen anormalidad (heterogeneidad, aumento de vascularización, fluido en cavidad endometrial), considerando que en el 96%

de las mujeres con cáncer endometrial el ultrasonido endovaginal es anormal.¹⁴

La diferencia estimada entre operadores es aceptable. Se describe que con endometrio ≤ 4 mm la diferencia va de 0,1-0,2 mm y de 0,2-0,3 mm en pacientes con valores entre 5-6 mm.¹⁴

En pacientes postmenopáusicas con un corte > 5 mm definido como anormal, se pesquisan 96% de las pacientes con cáncer endometrial y 92% de las que tienen cualquier patología endometrial, teniendo con este punto de corte 39 y 19% de falsos positivos respectivamente. En pacientes asintomáticas con endometrio de 4 mm que corresponden a un 17%, con una incidencia de cáncer $< 1\%$ en este grupo se podría recomendar seguimiento con nuevo EcoTv en seis meses, y si ha aumentado o apareciera sangrado durante este control independientemente del eco debe biopsiarse.¹⁹

La ecografía con reconstrucción y Power Doppler basado en la vascularización normal del endometrio como complemento etiológico en imagen de endometrio engrosado permite mediante una captura en volumen con los parámetros de flujo en 2D de la vascularización, sin embargo tiene mejor rendimiento en pacientes premenopáusicas con sangrado y en aquellas en que técnicamente no se puede hacer histerosonografía, describiéndose por ejemplo: la presencia de un vaso simple o central sugeriría pólipo y el sitio de su inserción, la distribución en corona un mioma submucoso, vascularización anárquica sugeriría tejido trofoblástico, vasos venosos o circulación periférica sugiere engrosamiento como se observa en la foto 1, y ausencia de vasos en caso de endometrio normal.²⁰



Gráfico 1.- Engrosamiento endometrial. Vascularización periférica o venosa.

Otra técnica de exploración endometrial es la hidrosonografía que permite contrastar el espacio virtual de la cavidad uterina e identificar las estructuras que aumentan el espesor endometrial, con una sensibilidad para detectar lesiones focales de un 93% y una tasa de falsos positivos del 6-15%, sin embargo aunque es menos molesta, menos costosa y mejor tolerada que

la histeroscopia no permite diferenciar entre patología maligna vs benigna al no poder tomar biopsias, siendo solo un complemento diagnóstico al EcoTv.²¹

El valor diagnóstico del Paptest en patología endometrial, se ha descrito como un test de baja sensibilidad debido a que la presencia de células endometriales y células glandulares atípicas (AGUS) se ha asociado con patología cervical y endometrial en un 32%, recomendándose estudios adicionales.^{22,23}

La RMN es más costosa y menos accesible y no presenta ningún aporte adicional que los otros en el estudio de patología endometrial. Sin embargo se ha descrito podría usarse en estadiage y seguimiento de cáncer endometrial después del tratamiento;³ sin embargo no es lo ideal en nuestro medio.

La histeroscopia permite evaluar la cavidad endometrial en casos particulares, sobre todo cuando falló la biopsia ambulatoria o su resultado no fue concluyente.⁽¹¹⁾ En un meta-análisis de 26.000 pacientes se observó que la técnica tiene una alta eficacia para detectar enfermedad endometrial (neoplasia o hiperplasia atípica), sin embargo es más invasiva y costosa que el eco. Entre los hallazgos macroscópicos sospechosos están: engrosamientos (focal, difuso, tipo polipoideo, cerebroide, papilar o proyecciones irregulares), incremento de la vascularización superficial, aumento de densidad, tamaño desigual o elevación de los bordes de los orificios glandulares y dilatación de las glándulas endometriales, crecimiento endometrial difuso (foto 2) y polipoide, vascularización anormal o sangrado espontáneo y al contacto y finalmente excrecencias friables y necrosis.



Gráfico 2.- Engrosamiento Endometrial Difuso.

En cuanto a la confirmación histológica las indicaciones para toma de biopsia de endometrio en pacientes posmenopáusicas son todo sangrado postmenopáusico, la coexistencia de células endometriales, con o sin atipia o AGUS, en el Paptest de mujeres posmenopáusicas y evidencia ecográfica de engrosamiento endometrial

(> 5 mm), masa polipoide o colección de fluidos, para ello contamos con la citología endometrial, biopsia endometrial por histeroscopia según sospecha de focalidad de lesión o legrado endometrial.³

- **Legrado Endometrial:** Aunque es la técnica más usada, hasta en un 60% puede evaluarse menos de la mitad de la cavidad uterina con este procedimiento. Requiere anestesia y hospitalización.

- **Biopsia endometrial ambulatoria:** El Pipelle tiene como ventajas su toma ambulatoria, sin anestesia o necesidad de dilatación cervical y su menor costo (reduce hasta 41 veces el costo).⁽²⁴⁾ Su tasa de detección de cáncer endometrial e hiperplasia atípica en post menopausia con Pipelle es de 99 y 81% respectivamente, pero tiene mayor error diagnóstico ante lesiones focales como el legrado.

- **Biopsia por histeroscopia:** Útil en el estudio de lesiones focales endometriales o en pacientes que persisten con sangrado pese a un estudio histológico normal, tiene una especificidad del 99% según un meta análisis de 3000 trabajos.²⁵

La presencia de recurrencia en el sangrado postmenopáusico es común y puede correlacionarse con un grosor inicial. En estudios recientes se ha observado que un grosor en eco > a 4 mm, tiene un riesgo de 21% (95% IC: 16-27%) comparado con 10% (95% IC: 6.6-14%) en mujeres con un grosor endometrial menor, y el tiempo promedio para el episodio de recurrencia fue 49 semanas.²⁶

Manejo: depende múltiples factores: edad, atipia citológica (basado en el porcentaje de riesgo de malignización descrito previamente), deseo de gestación y riesgo quirúrgico. La hiperplasia endometrial sin atipia reacciona adecuadamente a fármacos de acción antiestrogénica como son los inductores de la ovulación, anticonceptivos orales, análogos GnRH y las progestinas.

Mujeres jóvenes pueden optar por la anticoncepción hormonal oral combinada, sin embargo el método más usado son los progestágenos en dosis que inhiben y eventualmente reversion la respuesta hiperplásica de la estimulación estrogénica a través de la alteración de las vías enzimáticas del estradiol y disminuyendo el número de receptores de estrógenos en las células glandulares endometriales y así disminuir la proliferación glandular endometrial y hasta en algunos casos genera su atrofia.

Se han propuesto diversas pautas de tratamiento con gestágenos con un porcentaje de eficacia de un 80%. Si no existen lesión maligna en estudios con seguimiento de 7 años,²⁷ se puede administrar: Medroxiprogesterona 10-20 mg por vía oral por 10 a 14 días al mes, o de manera continua acetato de megestrol 20 mg una o dos veces al día, manteniéndose el tratamiento y repetirse

los estudios a los tres y seis meses.⁹

De la misma manera para pacientes jóvenes (menores de 40 años) con deseo de preservar el útero se acepta el tratamiento conservador de forma prolongada, con dosis de acetato de megestrol de 40 hasta 80 mg al día, por vía oral, de forma continua y con estricto seguimiento endometrial, con muestreos endometriales periódicos (3 meses luego de la terapia y luego una a dos veces por año). En caso de persistencia o recidiva, el tratamiento deberá ser histerectomía.²

En el manejo quirúrgico puede ser la resección endometrial histeroscópica, conservando generalmente la mucosa peritubárica y fúndica o la mucosa ístmica, realizándose habitualmente mediante electrocirugía por vía transhisteroscópica, o la ablación-resección endometrial que consiste en la destrucción del endometrio (incluyendo la basal), comprendiendo 1-2 mm de miometrio, todo ello previa biopsia endometrial. La indicación es paridad satisfecha, exclusión de patología orgánica y resistencia al tratamiento hormonal.

La ablación puede ser con láser de Nd-Yag o electroquirúrgica, mediante vaporización con bola rodante o resección endometrial con asa. Sin embargo estas técnicas han sido sustituidas por otras que no requieren histeroscopia, como balones térmicos, hidrotermoablación, microondas, hipertermia intersticial con láser o corriente bipolar.

La hiperplasia con atipia se trata quirúrgicamente con histerectomía, así como el carcinoma endometrial, y con respecto a este último su estadiaje se realiza quirúrgicamente, inicialmente lavado peritoneal y exploración manual y visual y luego se realiza una histerectomía abdominal total con anexectomía bilateral. La decisión de incluir los nódulos linfáticos pélvicos y lumboaórticos es determinada por la profundidad de la invasión miometrial.

La histerectomía vaginal ha sido utilizada exitosamente en el tratamiento de la enfermedad en estadio I en pacientes seleccionados. La recurrencia en el ápice vaginal se da el 5% a 10% de las veces luego de la histerectomía simple por carcinoma endometrial, probablemente debido al compromiso linfático paravaginal en muchos casos. La radiación postoperatoria reduce la recurrencia de esta condición pero no cambia la tasa de supervivencia promedio.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la incidencia de hiperplasia endometrial en mujeres posmenopáusicas con engrosamiento endometrial (detectado por ultrasonografía transvaginal) sin terapia hormonal de reemplazo?

En vista que anualmente cerca de 2500 pacientes

perimenopausicas y menopáusicas son atendidas con diagnóstico de síndrome climatérico posmenopáusico en nuestro hospital, en el presente estudio deseamos determinar la relación entre el grosor endometrial por ultrasonido como método diagnóstico en la detección de la incidencia de patología endometrial en mujeres posmenopáusicas sin terapia hormonal de reemplazo y relacionar con aquellas que aun no han presentado menopausia.

PACIENTES Y MÉTODOS

El presente estudio es retrospectivo y descriptivo. Se incluyeron al estudio las pacientes en quienes se detectó mediante ultrasonido transvaginal, engrosamiento endometrial valoradas en emergencias y/o la consulta externa del Servicio de Gineco Obstetricia del Hospital Carlos Andrade Marín en el periodo de enero del 2011 a diciembre del 2012. Se incluyó pacientes en edad fértil con endometrio $\geq$ a 16 mm y pacientes postmenopáusicas (amenorrea mínima de 12 meses), con endometrio $\geq$ 4 mm, que no estuvieran recibiendo terapia hormonal de reemplazo, ni tomando tamoxifeno.

Los diagnósticos fueron obtenidos a través de legrado simple (82,8%), con pipelle (0,3%), histeroscopia (6,4%) e incluso histerectomía (10,6%) en caso de falla de los métodos previos u otra patología que le otorgue la indicación quirúrgica.

Los datos fueron recopilados del libro de procedimientos del Centro Quirúrgico Gineco - Obstétrico y cada historia clínica fue revisada de la base informática de datos del sistema AS400. Se incluyó variables como edad, paridad, menopausia, grosor endometrial y reporte histopatológico. Los indicadores obtenidos fueron ingresados directamente en una hoja electrónica (Excel for Windows). De esta base de datos, se exportó al paquete estadístico EPI Info, para su análisis cualitativo e inferencial.

RESULTADOS

Se analizaron 387 pacientes, de las cuales 360 cumplían los criterios de inclusión: 180 menopáusicas y 180 sin menopausia y del grupo general el sangrado fue la principal manifestación clínica y acompañó al cuadro de engrosamiento en un 42,8% de los casos, además se evidenció hematómetra en el 2,2% de reportes ecográficos, sin mayor diferencia en su presentación entre los dos grupos.

Los límites de edad de las pacientes estudiadas fueron 22 y 90 años, con una media de 50.2 ± 11.5 . En el caso de pacientes menopáusicas la edad media fue 57.9 ± 9.4 y de aquellas en edad fértil fue de 41 ± 7.5 .

El grosor endometrial promedio detectado por ultrasonido TV fue de $14,7 \pm 10,5$ mm, con mínimo de 4 mm y máximo de 55 mm, encontrándose un mayor porcentaje entre 8 y 10 mm como vemos en el cuadro 1. En relación a pacientes en edad reproductiva el mayor porcentaje de pacientes se presentó con un grosor entre 16 y 20 mm, y en las menopáusicas entre 10 y 14 mm.

Cuadro 1.- Grosor Endometrial observado en las Pacientes Postmenopáusicas

Grosor de Endometrio (mm)	No. de pacientes %	%
4 - 5,9	17	9,7%
6 - 7,9	13	7,3%
8 - 9,9	29	16,1%
10 - 11,9	26	14,4%
12 - 13,9	26	14,4%
14 - 15,9	15	8,3%
16 - 19,9	15	8,3%
20 - 24,9	21	11,7%
25 - 29,9	5	2,7%
30 - 34,9	6	3,3%
35 - 39,9	2	1,1%
40 - 49,9	2	1,1%
+ 50	3	1,8%

El diagnóstico histopatológico fue informado como endometrio normal (proliferativo, secretor o mixto), hiperplasia endometrial simple sin atipia, hiperplasia endometrial simple con atipia, hiperplasia endometrial compleja sin atipia e hiperplasia endometrial compleja con atipia, y patología maligna. En caso de no evidenciar muestra adecuada para el estudio se reportó como material insuficiente.

Los hallazgos histopatológicos encontrados se detallan en el cuadro 2. Las principales causas de engrosamiento endometrial en la postmenopausia están liderados por la atrofia en el 18,3%, seguido por patología maligna e hiperplasia simple sin atipia en el 15,6% cada uno, y en las pacientes en edad reproductiva las principales causas encontradas son endometrios normales de patrón de crecimiento anormal con el 22,9% (secretor y proliferativo), hiperplasia endometrial simple sin atipia en el 21% y pólipo endometrial con el 11%.

Las hiperplasias corresponden al mayor porcentaje en todos los grupos con grosor endometrial aumentado, la mayor prevalencia de hiperplasia correspondió a hiperplasia simple sin atipia con mayor proporción en el grupo de pacientes perimenopáusicas, seguida de hiperplasia compleja con atipia, hiperplasia compleja sin atipia y finalmente hiperplasia simple con atipia. La presencia de pólipos es similar para los dos grupos.

Cuadro II. RESULTADOS HISTOPATOLOGICOS EN LOS DIFERENTES GRUPOS DE PACIENTES

	Edad Reproductiva		Perimenopausicas		Postmenopausicas	
	Pctes	% grupo	Pctes	% grupo	Pctes	% grupo
Patología maligna	3	2,5	6	8,5	28	15,6
Endometrio Atrofico	1	0,8	2	2,8	33	18,3
Endometrio Mixto	4	3,5	1	1,4	0	0
Endometrio Proliferativo	25	22,9	14	19,7	18	10
Endometrio Secretor	25	22,9	11	15,5	11	6,1
Endometritis Cronica	1	0,8	0	0	2	1,2
Enfermedad Trofoblastica	1	0,8	0	0	0	0
Hiperplasia Compleja con Atipia	1	0,8	4	5,6	8	4,4
Hiperplasia Compleja sin Atipia	4	3,5	4	5,6	9	5
Hiperplasia Simple con Atipia	1	0,8	1	1,4	6	3,3
Hiperplasia Simple sin Atipia	23	21	19	26,8	28	15,6
Material Insuficiente	5	4,4	3	4,2	19	10,6
Mioma Submucoso	1	0,8	1	1,4	2	1,1
Pólipo Endometrial	12	11	4	5,6	16	8,9
Restos Corioplacentarios	4	3,5	1	1,4	0	0
TOTAL	109	100%	71	100%	180	100%

Las pacientes perimenopausicas corresponden al 39,4% del grupo de pacientes no menopáusicas (71 pacientes). El grosor endometrial en este grupo fue comprendido entre 14 a 49 mm con una media de 19.3 ± 5.4 , y el principal diagnóstico fue la hiperplasia simple sin atipia en un 26,8 %, porcentaje mayor que en los otros grupos descritos, y de igual manera el porcentaje de hiperplasia compleja para los dos tipos con un porcentaje de 5,6% en cada uno. El porcentaje general de hiperplasias es de 39,4%, mayor que en los otros grupos de edad.

En relación a patología maligna el porcentaje es dos veces mayor en las postmenopáusicas que en las no menopáusicas con un 15,6% vs el 5% respectivamente, sin embargo dentro del segundo grupo las pacientes perimenopáusicas fueron el 8,5%.

La nuliparidad, al considerarse factor de riesgo, se presentó en mayor porcentaje relacionado a patología maligna endometrial versus las otras pacientes, correspondiendo a un 18,8%, así mismo el porcentaje de presentación de hiperplasia fue mayor con un 37,6%.

DISCUSIÓN

En el afán de determinar la incidencia de hiperplasia endometrial en pacientes postmenopáusicas de nuestro hospital y correlacionar con los diagnósticos histopatológicos de las pacientes en general que presentaron una

valoración sonográfica endometrial mayor a la norma (según la etapa de vida), se observó que las pacientes postmenopausicas con endometrio engrosado, los porcentajes de presentación de hiperplasia y de patología maligna son mayores a los descritos en otros trabajos.^{2,5,10}

La distribución del grosor endometrial para todos los grupos fue irregular y no se encontró diferencia en relación al grosor y algún tipo determinado de diagnóstico histopatológico, pero cuando la densidad sonográfica interna es homogénea y la medición sonográfica del endometrio es mayor de 5 mm, el endometrio atrofico no puede distinguirse del hiperplásico.

Las principales causas de sangrado postmenopáusico en pacientes con endometrio engrosado son atrofia, patología maligna de endometrio e hiperplasia simple sin atipia. El 44% de las pacientes estudiadas con endometrio engrosado acudió por presentar sangrado aunque su histología endometrial es benigna.

En los datos de patología maligna, no se encontró ningún caso con grosor endometrial de 4 a 5 mm, pero si existe una tendencia que a mayor edad es mayor la gravedad histológica de la patología.

La paridad promedio en las pacientes premenopáusicas no presentó diferencia significativa, pero en las postmenopáusicas nuligestas la presentación de hiperplasia y patología maligna es mayor.

Las pacientes perimenopáusicas catalogadas específicamente en nuestro país a aquellas pacientes comprendidas entre 43 y 49 años,⁽²⁸⁾ conforman una consideración especial debido a que en ellas no se ha estandarizado un punto de corte, sin embargo el 60% de las pacientes de este grupo presentan irregularidades menstruales, que aunque podrían corresponder a los cambios hormonales propios y esperados para su edad, también podrían enmascarar anomalías endometriales que no debemos subestimar, como se observó en los datos con una presentación elevada de hiperplasia compleja y de patología maligna en el 8,5%.

El material no fue suficiente principalmente en muestras tomadas en pacientes postmenopáusicas, sin embargo el porcentaje no supera al margen dado en otros trabajos para muestras tomadas bajo legrado.¹²

CONCLUSIONES

- El sangrado fue la principal manifestación clínica en presencia de endometrio engrosado en un 42,8%.
- La edad media de presentación del engrosamiento endometrial en la menopausia fue 57.9 ± 9.4 y en edad reproductiva fue de 41 ± 7.5 .
- El grosor endometrial promedio detectado por ultrasonido vaginal en pacientes en edad reproductiva se encontró entre 16 y 20 mm, en las menopáusicas entre 10 y 14 mm y en las perimenopáusicas fue de 14 a 49 mm con una media de 19.3 ± 5.4 .
- La principal causa de engrosamiento endometrial en la postmenopausia fue atrofia en el 18,3%, seguido por patología maligna e hiperplasia simple sin atipia en el 15,6% en los dos casos y en las pacientes en edad reproductiva las principales fueron endometrio proliferativo y secretor con patrón de crecimiento anormal con el 22,9% cada uno, seguido de hiperplasia endometrial simple sin atipia en el 21% y pólipo endometrial con el 11%.

- La hiperplasia simple sin atipia fue el tipo más frecuente en todos los grupos, mas en las perimenopausicas, donde también el porcentaje de hiperplasia compleja fue mayor.
- La patología maligna fue dos veces mayor en las postmenopáusicas con un 15,6% vs el 5% en las no menopáusicas. En las pacientes perimenopausicas correspondió a un 8,5%.

RECOMENDACIONES

- En la valoración ginecológica, el sangrado anormal junto con el sangrado postmenopáusico representan hasta un 20% de las consultas ginecológicas y en vista de la tendencia al aumento de factores de riesgo como obesidad, hipertensión, diabetes y mayor exposición a tratamientos con estrógenos en la mujer, debe considerarse un aumento en la patología maligna endometrial y el estudio adecuado en las mismas.
- El uso ampliado del ultrasonido TV en mujeres postmenopáusicas es un método simple, no invasor y bien aceptado por las pacientes, para detectar engrosamiento endometrial y este a su vez podría ser un biomarcador relacionado con el estatus estrogénico.
- El grosor endometrial en la postmenopausia de 4 a 5 sin sangrado podría manejarse con seguimiento, pero un grosor mayor a 5 mm es un indicador para biopsia, más aun en presencia de factores de riesgo.
- Es importante considerar los resultados de nuestra propia población ante la presencia de un sangrado anormal y con mayor razón ante el estudio de una paciente con sangrado postmenopáusico basados en los riesgos de malignidad de cada grupo, recalando que el sangrado en las pacientes perimenopáusicas no debe subestimarse.

BIBLIOGRAFÍA

1. Parra M, Del Río MJ. Engrosamiento endometrial en la postmenopausia. *Rev Col Obstet Ginecol*, 2011; 16(2):56-59
2. Hernández MI, Rodríguez RJ, Ramos GR, Díaz VC, Ruiz OS. Engrosamiento endometrial en mujeres posmenopáusicas: correlación clínica por ultrasonido e histopatología. *Rev Mex Reprod*, 2008; 1(2):61-69
3. Cooper N, Justin C. Management of postmenopausal bleeding. *J Gynecol Oncology*, 2008; 13:44-51
4. Kurman RJ, Kaminski P y Norris HJ. The behaviour of endometrial hyperplasia. A long term study of untreated hyperplasia in 170 patients. *Cancer*, 1985; 56:403-412
5. Barahona S, Mere J. Hiperplasia endometrial. Experiencia en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza. *Rev Per Ginecol Obstet*, 2006; 52(3):89-99
6. Bachmann LM, Ter Riet G, Clark TJ, Gupta JK, Khan KS. Probability analysis for diagnosis of endometrial hyperplasia and cancer in postmenopausal bleeding: an approach for a rational diagnostic workup. *Act Obstet Gynecol Scand*, 2003; 82:564-569

7. Ponce J, Sebastian I, Barahona M, Orpinell, L, Martí Cardona y L. Giné Martínez. Cáncer de endometrio: patogenia, epidemiología, prevención y diagnóstico temprano. JANO, 2009; 1:72
8. Sit A, Modugno F, Hill L, Martin J and Weissfeld JL. Transvaginal Ultrasound Measurement of Endometrial Thickness as a Biomarker for Estrogen Exposure. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2004; 13:1459
9. Mounsey AL. Postmenopausal Bleeding. Evaluation and Management. Clin Family Prac, 2002; 1(4):111-19
10. Valladares S, Bernardo M J, Coutinho S, Dias I, Assuncao N. Endometrial thickness in post menopausal women: comparative study between patients with and without uterine bleeding. Ultrasound Obstet Gynecol, 2005; 26:309-375
11. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Investigation of Post-Menopausal Bleeding. A National Clinical Guideline, September 2002.
12. Aedo S y cols. Incidencia de cáncer endometrial en mujeres menopáusicas con sospecha clínica de patología en el endometrio. Rev Obstet Ginecol Hosp Santiago, 2008; 3(1):9-14
13. Catalán A. y cols. Engrosamiento Endometrial. Resultado histológico de estudio por histeroscopia quirúrgica. Rev Obstet Ginecol Hosp Santiago, 2006; 1(2):105-108
14. Socías M. y cols. Correlación de la histeroscopia y biopsia dirigida en el estudio del engrosamiento endometrial patológico por ultrasonido. Rev Chil Obstet Ginecol, 2007; 72(2)
15. Bruchim I, Biron-Shental T, Altaras M, Fishman A, Beyth Y, Tepper R. Combination of endometrial thickness and time since menopause in predicting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding. J Clin Ultrasound, 2004; 32(5):219-224
16. Tsuda H, Kawabata M, Kawabata K, et al. Improvement of diagnostic accuracy of transvaginal ultrasound for identification of endometrial malignancies by using cut off level of endometrial thickness based on length of time since menopause. Gynecol Oncol, 2007; 64:35-37
17. Timmermans et al. Endometrial Thickness Measurement for Detecting Endometrial Cancer in Women with Postmenopausal Bleeding. A Systematic Review and Meta-Analysis. Obstet Gynecol, 2010; 116:160-7
18. Goldstein et al. Evaluation of the Woman With Postmenopausal Bleeding. J Ultrasound Med, 2001; 20:1025-1036
19. SOGC Clinical Practice Guideline. Asymptomatic Endometrial Thickening. J Obstet Gynaecol Can, 2010; 32(10):990-999
20. Cabrera C y cols. Aplicación del ultrasonido power Doppler 3D para la visualización de estructuras del endometrio. Rev Chil Ultrason, 2008; 11:33-39
21. Epstein E. Management of postmenopausal bleeding in Sweden: a need for increased use of hydrosanography and hysteroscopy. Obstet Gynecol Scand, 2004; 83:89-95
22. Geier CS, Wilson M, Creasman W: Clinical Evaluation of atypical glandular cells of undetermined significance. Am J Obstet Gynecol, 2001; 184:1-9
23. Veljovich D, Stoler M, Anderson W, et al. Transactions of the Sixtieth Annual Meeting of the South Atlantic Association of Obstetricians and Gynecologists. Am J Obstet Gynecol, 1998; 179:382-390
24. Domínguez C. y cols. Biopsia endometrial ambulatoria: experiencia preliminar. Rev Chil Obstet Ginecol, 2006; 7:11-13
25. Clark Tj, Voit D, Gupta Jk, Hyde C, et al. Accuracy of hysteroscopy in the diagnosis of endometrial cancer and hyperplasia: a systematic quantitative review. JAMA, 2002; 288(13):1610-1621
26. Timmermans A, Van Doorn LC, Opmeer BC, Kroeks MV, Duk MJ, Bouwmeester AM. Dutch Study in Postmenopausal Bleeding (DUPOMEB). Follow-up of women after a first episode of postmenopausal bleeding and endometrial thickness greater than 4 millimeters. Obstet Gynecol, 2008; 111:137-43
27. Ferenczy A, Gelfand M. The biologic significance of cytologic atypia in progestogentreated endometrial hyperplasia. Am J Obstet Gynecol, 1999; 160:126-131
28. Calle A, Aguirre W, Sánchez H y cols. Menopausia, Climaterio y Osteoporosis en el Ecuador. Rev Iberoam Edu Med Cont, 2007; 26(2):99-107