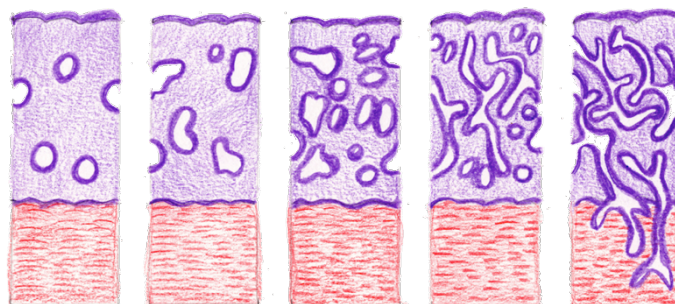




HIPERPLASIA ENDOMETRIAL

La hiperplasia endometrial es una proliferación exagerada de las glándulas del endometrio. Se produce por la exposición crónica a estrógenos por parte de este endometrio, sin la adecuada contraposición de los gestágenos.



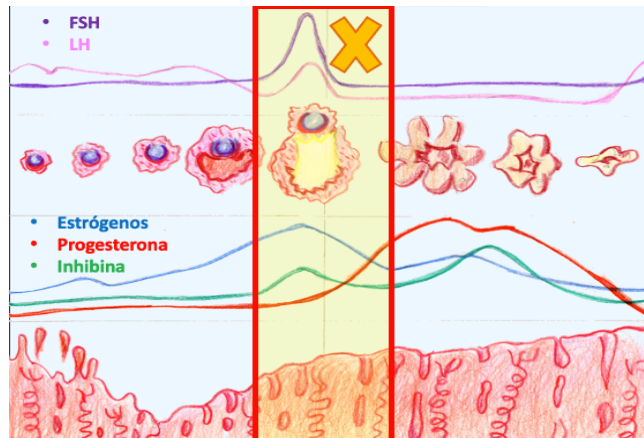
CAUSAS

Una de las causas más frecuentes son los estados anovulatorios. En un ciclo ovulatorio normal en la primera fase predominan los estrógenos, mientras que, en la segunda fase, una vez aparece el cuerpo lúteo, aumentan los niveles de progesterona.

En un ciclo no ovulatorio no se produce el cuerpo lúteo y por lo tanto no hay oposición de la progesterona, que es la encargada de frenar el crecimiento del endometrio. Por lo tanto, los estados anovulatorios pueden producir una hiperplasia endometrial.

Los estados anovulatorios más frecuentes son el Síndrome de Ovario Poliquístico, (ver vídeo), las hiperprolactinemias, (ver vídeo), aquellas que mujeres que ya están cerca de la menopausia

Hay otras causas de aumento de los niveles de estrógenos como puede ser la administración exógena, (terapia hormonal sustitutiva), los fitoestrógenos... También pueden aumentar el riesgo de hiperplasia algunos síndromes polipósicos como el Sº de Lynch o el Sº de Cowden.



EPIDEMIOLOGÍA

Es difícil obtener estimaciones fiables, pero la incidencia de hiperplasia se calcula que es de una de cada 1000 mujeres y año, apareciendo con más frecuencia en los años próximos a la menopausia: 50-54 años. La hiperplasia CON atipia aparece normalmente más tarde, de media entre 60 y 65 años.

Los factores de riesgo de hiperplasia son similares a los del carcinoma endometrial e implican, como se ha explicado anteriormente, a todos aquellos estados de exposición a estrógenos continuos sin la adecuada oposición de un gestágeno: anovulación crónica, obesidad, medicamentos... (Las pacientes en amenorrea por hipogonadismo hipogonadotrófico NO tienen mayor riesgo de hiperplasia endometrial).



Al igual que en el cáncer de endometrio, las mujeres con Síndrome de Lynch o síndrome de Cowden, y las pacientes usuarias de tamoxifeno, tienen aumentado el riesgo de hiperplasia endometrial.

SÍNTOMAS

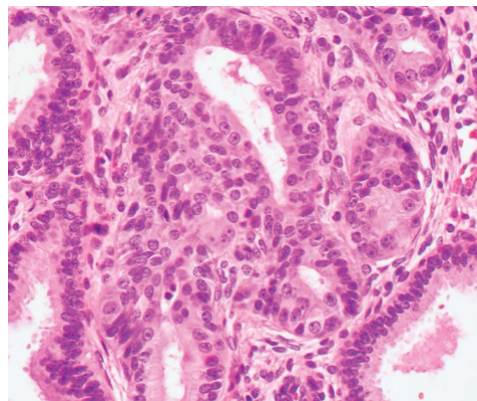
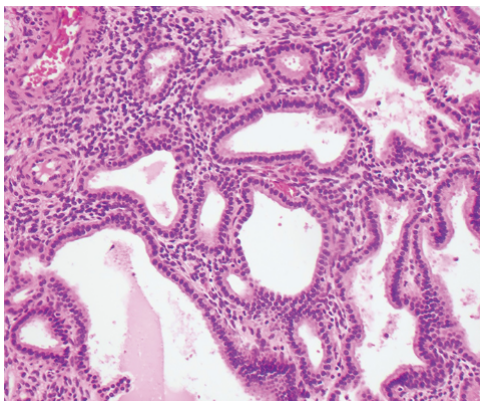
La forma de presentación más habitual es como una hemorragia uterina anómala, (sangrado entre reglas en la mujer premenopáusica), o como un sangrado, normalmente escaso, en la mujer postmenopáusica. También puede ser un hallazgo casual en la ecografía o en la citología.

* La alteración citológica más frecuente es la de ASC (atypical glandular cells), en mayores de 45 años.

CLASIFICACIÓN

Hasta hace poco clasificábamos la hiperplasia en 4 grupos en función de si la atipia era simple o compleja y de si presentaba o no atipia celular. Sin embargo, esta clasificación era difícilmente reproducible, por lo que la OMS recomendó en 2014 clasificarlas simplemente en hiperplasias CON o SIN atipia. En el año 2000 un grupo de patólogos ginecológicos denominó la hiperplasia con atipia como EIN (neoplasia endometrial intraepitelial), un término cada vez más extendido:

- Hiperplasia SIN atipia: se observa un incremento en la relación glándula/estroma ($>2:1$), pero no se presentan características nucleares atípicas.
- Hiperplasia CON atipia o EIN: la relación glándula/estroma aumenta aún más y hay una desorganización de las glándulas, mitosis y atipia nuclear. Sin embargo, el hallazgo de atipia nuclear presenta una concordancia inter-observador relativamente pobre.



DIAGNÓSTICO

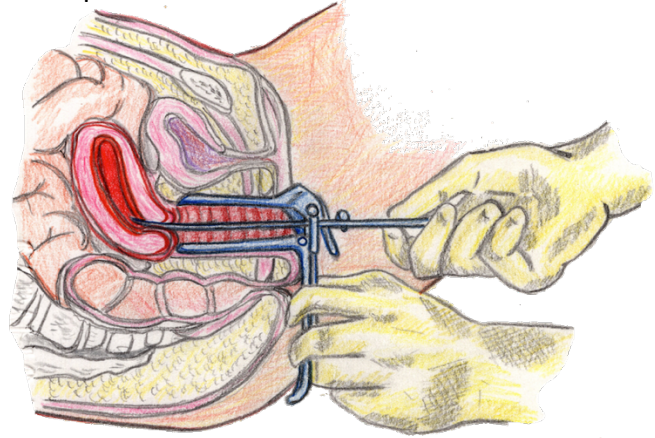
Cuando hay un sangrado anormal o un sangrado después de la menopausia, lo primero que se suele hacer es una ecografía. Sospecharemos una hiperplasia cuando observemos un aumento del grosor endometrial. También pueden aparecer zonas quísticas y heterogeneidad ecográfica. Sin embargo, no se han establecido criterios ecográficos para la detección de hiperplasia endometrial.

* El aumento de grosor endometrial en pacientes postmenopáusicas, incluso en ausencia de sangrado requiere una evaluación adicional.



La prueba con más rentabilidad diagnóstica es la biopsia endometrial, normalmente mediante un microlegado con cánula de Cornier. Normalmente un resultado de “muestra insuficiente” nos será suficiente para descartar patología maligna, pero si existen factores de riesgo para el cáncer de endometrio deberíamos realizar un legado diagnóstico. De igual manera, si apareciera un sangrado persistente, deberíamos repetir la biopsia endometrial pasados 3 o 6 meses.

Incluso para patólogos expertos, el diagnóstico diferencial de la hiperplasia con el cáncer de endometrio puede ser difícil, ya que este se determina por la presencia de invasión en la muestra histológica. Los marcadores inmunohistoquímicos, aún en fase experimental, pueden ayudar en el futuro a distinguir la hiperplasia con o sin atipia y el carcinoma endometrial.



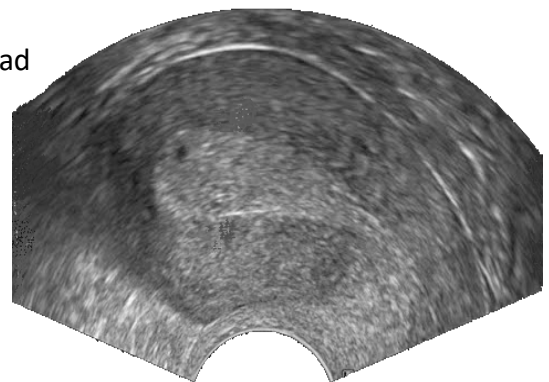
Ante la imposibilidad de tomar una muestra endometrial por estenosis cervical podemos recurrir a la preparación con misofar o a la dilatación. En caso de muestra insuficiente, pero sospecha ecográfica de patología endometrial debemos repetir la toma o recurrir a la histeroscopia o el legado.

RIESGO DE MALIGNIZACIÓN

El riesgo de malignización depende en gran medida de si existe o no atipia nuclear. En caso de hiperplasia endometrial SIN atipia el riesgo de malignización es <5% y aun sin tratamiento el riesgo parece ser muy bajo.

Estos son los principales factores de riesgo de desarrollar un cáncer de endometrio, (todos los estados de hiperestrogenismo sin oposición progestágena):

- CON ATIPIA: presenta un alto riesgo de progresión a malignidad. Además, tiene un riesgo de carcinoma concomitante de hasta el 30-40%
- Edad avanzada: A más edad más riesgo de malignidad
- Anovulación crónica
- Nuliparidad
- Obesidad y diabetes
- Tamaño de la lesión y grosor endometrial



TRATAMIENTO:

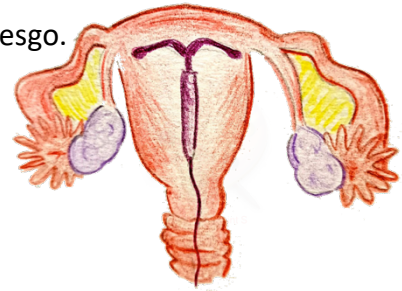
Uno de los objetivos del tratamiento es eliminar o paliar los efectos de los estrógenos sobre el endometrio, ya sea reduciendo sus niveles o potenciando el efecto de los gestágenos. Si estamos administrando terapia hormonal sustitutiva puede ser necesario suspenderla. De igual manera



intentaremos tratar la disovulación si existe. Por último, debemos promover la pérdida de peso en las pacientes obesas, ya que la grasa periférica es un órgano productor de estrógenos.

ACTITUD EXPECTANTE: Puede ser una opción en pacientes de bajo riesgo.

GESTÁGENOS: Los gestágenos reducen el grosor del endometrio y pueden revertir la hiperplasia. Los estrógenos estabilizan el endometrio en un proceso que denominamos deciduización, y van a ser el pilar fundamental del tratamiento de esta patología.



Existen algunas excepciones en las que no podremos administrar gestágenos: enfermedad hepática grave, sufrir TVP o tromboembolismos en el momento actual, presencia de un cáncer de mama con receptores hormonales +...

La administración intrauterina de LNG, es más eficaz que los tratamientos orales. A su vez, los gestágenos orales más eficaces son la Medroxiprogesterona (*En España Progevera y Depo-Progevera) y el Megestrol, y deben darse en pauta continua, (todos los días y sin descanso). La progesterona natural micronizada tiene una acción algo más débil y lo utilizamos como segunda elección.

* El DIU aprobado para el tratamiento de la hiperplasia es el DIU-LNG de 52 mcg (*En España Mirena). DIUs con dosis más bajas de gestágenos no tienen estudios que respalden esta indicación.

**En caso de mala tolerancia a los gestágenos pueden utilizarse en pautas cíclicas, pero explicando detenidamente que en este caso no tendrán efecto anticonceptivo.

***Otros gestágenos como la noretindrona o el implante subdérmico de etonogestrel pudieran ser eficaces pero no cuentan con estudios que lo avalesn.

No existen estudios del uso de ACO combinado para tratar esta patología, aunque teóricamente podrían resultar efectivos porque aportan suficiente actividad gestagénica.

HISTERECTOMÍA: La reservamos para aquellas pacientes post-menopáusicas o que tengan el deseo genésico cumplido, aunque constituye el tratamiento de elección en la hiperplasia con atipia. Así mismo nos plantearemos la histerectomía en las pacientes que no tengan atipia pero que tengan otros factores de riesgo: edad avanzada o si el grosor endometrial es >20mm.

Existen otras opciones de tratamiento en los que tiene menos evidencia y experiencia como la metformina, (que reduce la resistencia a la insulina), los inductores de la ovulación con clomifeno, (en caso de estados anovulatorios), o los inhibidores de la aromatasa en pacientes postmenopáusicas obesas.

OTROS TRATAMIENTOS: aunque en fase experimental, algunos tratamientos parecen ser eficaces para revertir la hiperplasia:

- La inducción de la ovulación con clomifeno o con inhibidores de la aromatasa podría ser eficaz por la exposición del endometrio a la progesterona endógena, procedente del cuerpo lúteo. Sin embargo, el embarazo es poco probable en caso de hiperplasia endometrial en curso. Estas terapias deben realizarse bajo estrecha supervisión.
- Parece que la metformina podría reducir el riesgo de carcinoma de endometrio en paciente con obesidad.



- La endometrectomía podría ser una alternativa quirúrgica en pacientes con alto riesgo anestésico. Sin embargo aún no está bien estudiada la evolución a largo plazo de estas pacientes.

ALGORITMO TERAPEÚTICO

La elección del tratamiento depende fundamentalmente de la presencia o ausencia de atipia, pero también del estado menopáusico, el deseo de fertilidad, las necesidades anticonceptivas y los factores de riesgo asociados.

MUJER PREMENOPÁUSICA SIN ATIPIA: El tratamiento de elección serán los gestágenos, en cualquiera de sus modalidades explicadas previamente. Sin embargo, se puede valorar actitud expectante. Si los ciclos no se normalizan habrá que repetir la biopsia y si sigue habiendo hiperplasia habrá que iniciar tratamiento.

Aunque no hay estudios ni indicación en ficha técnica, en este grupo de pacientes existe la posibilidad de utilizar tratamiento hormonal combinado, ya que los sangrados frecuentes son un efecto adverso habitual de los tratamientos con sólo gestágenos y que suele desaparecer con los anticonceptivos combinados.

En caso de deseo genésico se suspenderá el tratamiento tras 6 meses de tratamiento con una biopsia endometrial normal. En caso de no conseguir embarazo en un año debe repetirse la biopsia.

Cabe la posibilidad, si no conseguimos revertir la hiperplasia y el deseo genésico está cumplido, de recurrir a la histerectomía.

POSTMENOPAUSIA SIN ATIPIA: En este grupo de pacientes también está indicado, como primera línea terapéutica, el tratamiento con gestágenos. (En estas pacientes no utilizaremos estrógenos, salvo que los síntomas climatéricos nos obliguen a recurrir a terapia hormonal sustitutiva, con dosis bajas de los mismos).

La actitud expectante también es razonable, siempre que no existan otros factores de riesgo. En ese caso debemos repetir la biopsia a los 3-6 meses. Si persiste la hiperplasia debemos tratar a la paciente con gestágenos.

Si aun así persiste la hiperplasia y queremos evitar la histerectomía, podemos hacer un legrado, que tiene más eficacia diagnóstica y/o una histeroscopia si persiste el sangrado, que nos ayude a excluir otras patologías.

En pacientes con factores de riesgo, aunque desaparezca la hiperplasia, podemos plantearnos un tratamiento de mantenimiento, ya que el riesgo de recurrencia es alto (12%).

HIPERPLASIA CON ATIPIA: El tratamiento de elección en las pacientes con ATIPIA es la HISTERECTOMÍA. En las pacientes en las que no podamos realizar una histerectomía, representa una





alternativa aceptable recurrir al manejo terapéutico con gestágenos. Algunos estudios afirman que el tratamiento con gestágenos consigue revertir la atipia hasta en un 80-90%, pero el tratamiento de elección sigue siendo la histerectomía.

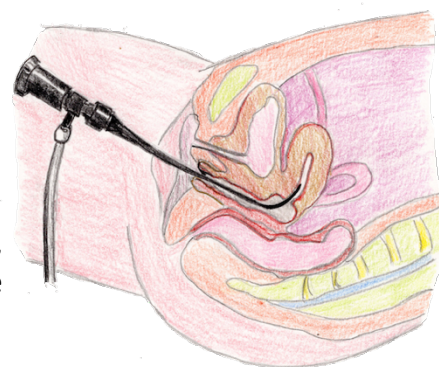
Algunos autores abogan por realizar diagnóstico intraoperatorio de la pieza, para descartar un posible carcinoma concomitante, ya que el riesgo es algo. Sin embargo, el análisis intraoperatorio tiene una sensibilidad limitada, de sólo el 25-30%, ya que en muchas ocasiones la hiperplasia coexiste con afectación focal de carcinoma. Algunos autores propugnan también la realización de la técnica del ganglio centinela en este acto quirúrgico.



Extirpar los anejos no ha demostrado mejorar la supervivencia. Si aun así decidimos quitarlos y la paciente presenta mucha sintomatología climatérica no está contraindicado prescribir terapia hormonal sustitutiva.

Tras la histerectomía no es necesario ningún tipo de seguimiento, ni citológico ni ecográfico.

HIPERPLASIA CON ATIPIA QUE NO PODEMOS OPERAR (alto riesgo quirúrgico o deseo de embarazo): En caso de contraindicación para la histerectomía, puede ser una buena opción el tratamiento con gestágenos, pero con un seguimiento algo más estrecho. Podemos utilizar dosis más altas de gestágeno, que suspendaremos en caso de embarazo.



SEGUIMIENTO

La duración del tratamiento y del seguimiento dependerán, nuevamente, del tipo de atipia y de la presencia de factores de riesgo asociados.

Debemos tratar de eliminar estos factores de riesgo siempre que sea posible: bajar de peso, revertir la anovulación, eliminar los tratamientos estrogénicos...

El pilar del seguimiento es la repetición de la biopsia endometrial, habitualmente mediante Cornier. El tiempo medio para la regresión al endometrio normal mediante el tratamiento con gestágenos es de 3 meses en caso de hiperplasia SIN atipia, y de 9 meses en caso de hiperplasia CON atipia. Por lo tanto, puede considerarse un tiempo razonable repetir la biopsia a los 6 meses de iniciar el tratamiento. Para repetir, en caso de haber optado por un DIU, la biopsia endometrial puede realizarse el Cornier sin retirar el DIU.

HIPERPLASIA SIN ATIPIA: tras una biopsia normal, sin otros factores de riesgo podríamos proceder al alta si:

- Se normalizan los ciclos menstruales en la pre-menopausia. En caso de mantenerse los factores de riesgo y/o no conseguir ciclos regulares seguiremos controlando con biopsias



periódicas. En caso de hiperplasia persistente se recomienda la realización de un legrado o una histeroscopia para descartar la presencia de patología más grave.

- No hay sangrado uterino en la post-menopausia. En caso de existir factores de riesgo podría mantenerse el tratamiento con gestágenos o realizar biopsias periódicas. En caso de hiperplasia persistente o sangrados mantenidos se aconseja realizar un legrado o una histeroscopia.

HIPERPLASIA CON ATIPIA: las pacientes hysterectomizadas no precisan más seguimiento, siempre que se haya descartado la presencia de un carcinoma concomitante. En caso de tratamiento con gestágenos podemos realizar una biopsia endometrial cada 3-6 meses y proceder a un legrado o una histeroscopia si persiste la hiperplasia y no podemos realizar una hysterectomía.

En caso de hiperplasia CON atipia o en pacientes que presenten factores de riesgo podría estar indicado el tratamiento de mantenimiento con gestágenos, incluso con biopsias endometriales normales. Este tratamiento podría mantenerse indefinidamente y realizarse sólo con gestágenos o con tratamiento hormonal combinado antes de la menopausia.

BIBLIOGRAFÍA

- Reed SD, Goff B, García RL, Urban R, Chakrabarti A. Hiperplasia endometrial y neoplasia intraepitelial endometrial: características clínicas, diagnóstico y diagnóstico diferencial [Internet]. En: UpToDate, Post TW, editor. UpToDate; 2024 [actualizado el 23 de agosto de 2024].
- Urban RR, Reed SD, Goff B, Chakrabarti A. Hiperplasia endometrial: tratamiento y pronóstico [Internet]. En: UpToDate, Post TW, editor. UpToDate; 2024 [actualizado el 25 de enero de 2024].
- Oncoguía SEGO: Cáncer de Endometrio 2016. Guía de Asistencia Práctica. Prog Obstet Ginecol. 2017;60(3):274-302.

