

Menopausia

Hallazgos histeroscópicos en pacientes postmenopáusicas tratadas con estrógeno-progestativos ó Tibolona

Hysteroscopy discoveries in postmenopausal women that have received substitute hormonal therapy with estrogen-progestogen or Tibolona

García Sánchez Y*, Royo S*, Juliá MD*, López Sánchez M*, Ortega L*, González JL*, Oltra D**, Romeu A*.

* Unidad de Menopausia. Servicio de Ginecología y Reproducción. ** Unidad de Cirugía Sin Ingreso. Hospital Universitario La Fe. Valencia. Valencia. España.

Resumen

Objetivo: Analizar los hallazgos histeroscópicos en mujeres posmenopáusicas que han recibido terapia hormonal sustitutiva con estrógeno-progestativos (EP) ó tibolona (T).

Metodología: Estudio retrospectivo desde Enero de 1998 hasta Diciembre de 2003, que incluye 242 pacientes posmenopáusicas con tratamiento hormonal, divididas en dos grupos: tratadas con estrógeno-progestativos (EP 89,7%) y tratadas con tibolona (T 10,3%). Intervenciones: ecografía transvaginal, histeroscopia diagnóstica y biopsias dirigidas. La indicación de realizar una histeroscopia diagnóstica se estableció en el 30,2 % por un aumento del grosor endometrial ecográfico durante un control ginecológico rutinario y en el 69,8 % por la existencia de una metrorragia posmenopáusica. Resultados: El 76% de las pacientes presentaron una línea endometrial mayor de 4 mm, de las cuales en 51,1% se halló un pólipo en la histeroscopia, frente a un 34,5% de pólipos hallados en las pacientes con línea endometrial menor o igual a 4 mm (24%), resultados que fueron estadísticamente significativos ($p = 0,019$). La indicación para la realización de histeroscopia fue: metrorragia postmenopáusica (EP 71% y T 60%), línea endometrial engrosada (EP 29% y T 40%) ($p = 0,259$). Se objetivaron pólipos en el 44,7% de las pacientes con EP y en el 68% de las pacientes con T ($p = 0,034$). Estudio anatomopatológico: la biopsia dirigida mostró un endometrio atrófico en 82% con EP y 96% con T, hiperplásico en 11% con EP y 4% con T, proliferativo en 6% con EP y 0% con T y se hallaron 2 casos (0,9%) de adenocarcinoma de endometrio en pacientes con EP. ($p = 0,139$).

Conclusiones: Las pacientes tratadas con tibolona presentaron un patrón de metrorragia postmenopáusica e hiperplasia endometrial menor que las tratadas con estrógeno-progestativos, pero la incidencia de pólipos fue mayor. Una línea endometrial mayor de 4 mm puede ser un buen predictor de la existencia de pólipos endometriales, por ello en toda paciente postmenopáusica bajo tratamiento, debería realizarse una ecografía transvaginal periódicamente.

Correspondencia: Dra Yolanda García Sánchez.
Servicio de Ginecología (Reproducción).
Hospital Universitario La Fe
Avda de Campanar, 21
46009 Valencia. España.
e-mail: yogasan@eresmas.com

Palabras clave: Histeroscopia. Menopausia. Terapia Hormonal Sustitutiva. Tibolona.

Summary

Objective: To analyze the hysteroscopy discoveries in postmenopausal women that have received substitute hormonal therapy with estrogen-progestogen (EP) or tibolona (T).

Design: A retrospective study from January of 1998 until December of 2003, that includes 242 postmenopausal women with hormonal treatment, divided in two groups: estrogen-progestogen therapy (EP 89,7%) and tibolona (T 10,3%). Transvaginal ultrasound, diagnostic hysteroscopy and directed biopsies we performed. The indication of diagnostic hysteroscopy was 30,2% for an increase of endometrium in the ultrasonography control, in front of 69,8% secondary to the existence of a postmenopausal bleeding. **Results:** The patients with an endometrial echo bigger than 4 mm were 76%, of which 51.1% was a polyp in the hysteroscopy, in front of 34,5% of polyps found in the patients with endometrial echo smaller or similar to 4 mm (24%), that results were statistically significant ($p = 0,019$). About the indication, with postmenopausal bleeding: EP 71% and T 60%, anormal endometrium: EP 29% and T 40% ($p = 0,259$). Hysteroscopy: We detected polyps in 44,7% of the patients with EP and in 68% of the patients with T ($p = 0,034$). The directed biopsy showed an atrophic endometrium in 82% with EP and 96% with T, hyperplastic endometrium in 11% with EP and 4% with T, proliferative endometrium in 6% with EP and 0% with T and they were 2 (0,9%) cases of adenocarcinoma in patient with EP. ($p = 0,139$). **Conclusions:** The patients with tibolona presented smaller postmenopausal bleeding and hyperplastic endometrium that those with estrogen-progestogen, but the incidence of polyps was bigger. An endometrium echo bigger than 4 mm can be a good predictor of the existence of endometrial polyps, so in all posmenopausal women with hormonal treatment, we should performed a transvaginal ultrasound periodically.

Key words: Hysteroscopy. Menopause. Hormonal replacement therapy. Tibolone.

INTRODUCCIÓN

Todas las pacientes postmenopáusicas que reciben tratamiento hormonal deben estar incluidas en un protocolo de seguimiento y vigilancia de patología endometrial, por el riesgo de hiperplasia focal o generalizada. Este efecto se produce fundamentalmente por la estimulación estrogénica de forma mantenida sobre el endometrio. Para contrarrestar este efecto en pacientes con útero, se asocia progesterona a los estrógenos ó se opta por el tratamiento con tibolona, la cual presenta efectos estrogénicos a nivel óseo, piel y sistema nervioso central y efectos progestagénicos a nivel del endometrio.

El objetivo del presente estudio es analizar los hallazgos histeroscópicos y anatomopatológicos en mujeres postmenopáusicas que han recibido tratamiento hormonal con estrógeno-progestativos (EP) ó tibolona (T).

MATERIAL Y METODO

Se realizó un estudio retrospectivo desde Enero de 1998 hasta Diciembre de 2003 en la unidad de meno-

pausia del Hospital Universitario La Fe. Han sido incluidas 242 pacientes postmenopáusicas tratadas con estrógeno-progestativos (EP n=217: 89,7%) ó tibolona (T n=25: 10,3%). Las pacientes fueron remitidas a la unidad de histeroscopia tras detectar un aumento de la línea endometrial en los controles ecográficos rutinarios ó por la existencia de metrorragia durante el tratamiento. Todas las ecografías se realizaron por vía transvaginal utilizando una sonda de 6,5 MHz, con un equipo Kontron Medical, modelo Sigma 110.

Las histeroscopias diagnósticas se realizaron con histeroscopio de Bettochi, usando como medio distensor suero fisiológico. En los casos en que se hallaron pólipos endometriales se procedió a polipectomía con pinzas o versapoint en función del tamaño. En todas las histeroscopias realizadas fue tomada una muestra de endometrio con cánula de Cornier para valoración anatomopatológica, además de la realización de biopsias dirigidas en los casos en los que se observó alguna patología endometrial.

Los datos se analizaron con el programa SPSS versión 11.0. Los grupos de estudio fueron homogéneos. La comparación entre ambos grupos se realizó en tablas de 2 x 2, usando el test de Chi cuadrado y el test exacto de Fisher. Todo valor de $p < 0,05$ fue considerado estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Las características clínicas de las pacientes fueron las siguientes: la edad media de aparición de la menopausia fue de $53,3 \pm 5,3$ años, ($X \pm DT$) con un inicio de la misma a los $46,9 \pm 5,1$ años ($X \pm DT$) y una evolución de $6,8 \pm 4,5$ años ($X \pm DT$). La instauración de la menopausia fue natural en el 91,2% de las pacientes y un 7,9% de mujeres presentó menopausia precoz (Tabla 1).

Tabla 1

Características Clínicas de las pacientes

Menopausia	
- EDAD ($X \pm DT$)	53,3 \pm 5,3 años
- INICIO MENOPAUSIA ($_ \pm DT$)	46,9 \pm 5,15 años
- AÑOS DE MENOPAUSIA ($_ \pm DT$)	6,8 \pm 4,5 años
- MENOPAUSIA NATURAL (%)	91,2%
- MENOPAUSIA PRECOZ (%)	7,9%
Antecedentes (%)	
- Nuliparidad	12%
- Hipertensión arterial	5,79%
- Obesidad	4,5%
- Hipotiroidismo	2,07%
- Diabetes	1,65%
- Cáncer de Mama	1,2%
- Cáncer de Colón	0,41%
- Histeroscopia Previa	7,44%

Los antecedentes más destacables fueron: 5,79% hipertensión arterial, 4,5% obesidad, 2,07% hipotiroidismo, 1,65% diabetes, 1,2% cáncer de mama y 0,41% cáncer de colon. A 18 pacientes (7,44%) se les había realizado una histeroscopia diagnóstica con anterioridad (Tabla 1).

La indicación de histeroscopia fue principalmente por metrorragia postmenopáusica (69,8%), seguida del aumento de la línea endometrial (30,2%). Si valoramos la indicación en función del tratamiento recibido presentaron metrorragia postmenopáusica: EP 71% y T 60% y línea endometrial engrosada: EP 29% y T 40% ($p = 0,259$) (Figura 1).

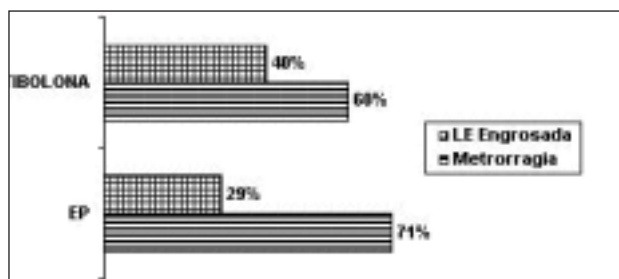


Figura 1

Indicación de histeroscopia según tratamiento.

El 76% de las pacientes presentaron una línea endometrial mayor de 4 mm, de las cuales el 51,1% se halló un pólipo en la histeroscopia ($p = 0,019$) (Figura 2). Se objetivaron pólipos en el 44,7% de las pacientes con EP y en el 68% de las pacientes con T ($p = 0,034$). El 2% de los pólipos extirpados en pacientes tratadas con EP fueron funcionantes, mientras que todos los pólipos analizados en pacientes tratadas con T fueron atróficos (Figura 3, Tabla 2).

La biopsia dirigida mostró un endometrio atrófico en 82% con EP y 96% con T, hiperplásico en 11% con EP y 4% con T, proliferativo en 6% con EP y 0% con T y se hallaron 2 (0,9%) casos de adenocarcinoma en pacientes con EP ($p = 0,139$) (Tabla 2).

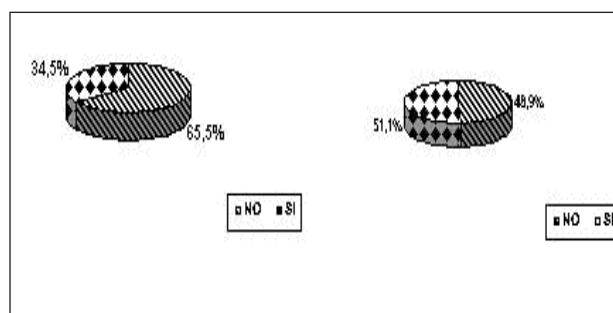


Figura 2

Relación entre el engrosamiento de la línea endometrial ecográfica con la aparición de pólipos en la histeroscopia.

DISCUSIÓN

Los pólipos endometriales son la causa del 25% de las hemorragias uterinas en las pacientes menopáusicas. No son neoformaciones, sino una proliferación focal del estroma de la basal endometrial. Pueden ser funcionantes, hiperplásicos o atróficos. La clínica principal es la metrorragia, debida al rozamiento continuo con el endometrio, atrofia progresiva o infartos vasculares. Su receptividad hormonal es menor y se estima que el 1,2% sufren una degeneración maligna (1).

En nuestra casuística, la tibolona incrementó el riesgo de pólipo endometrial 1,5 veces más que los EP (EP: 44% y T: 68%) y determinó menor hiperplasia endometrial. Ginsburg estudio a 47 mujeres bajo tratamiento con tibolona y encontró una incidencia de pólipos endometriales de 23,4% (11 de las 47 pacientes) y en uno de los pólipos fue diagnosticado adenocarcinoma (2, 3). Recientemente, Pérez Medina y cols (4) llevaron a cabo un estudio prospectivo, en el que comparó el riesgo de pólipos endometriales en

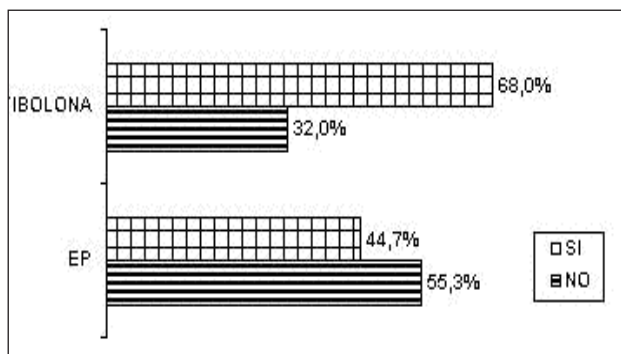


Figura 3

Pólipos en histeroscopia según tratamiento.

Tabla 2

Estudio anatomopatológico de la muestra histeroscópica.

AP Endometrio		
	EP % (n)	Tibolona % (n)
- Atrófico	81,6% (177)	96% (24)
- Proliferativo	6,9% (15)	0
- Hiperplasia	10,6% (23)	4% (1)
- Adenocarcinoma	0,9% (2)	0
AP Pólipo		
	EP % (n)	Tibolona % (n)
- Atrófico	98% (213)	100% (25)
- Funcionante	2% (4)	0

pacientes con tibolona y estrógeno-progestativos. Fueron incluidas 424 pacientes posmenopáusicas con una edad media de 55,4 años, seguidas durante 36 meses y realizando ecografía e histeroscopia. Observó una incidencia tres veces superior de pólipos en pacientes tratadas con tibolona (EP: 10,8% y T: 33,4%). Los pólipos fueron principalmente atróficos ($p < 0,01$). El tamaño de los pólipos no fue significativo. Si bien se encontró un mayor porcentaje de metrorragia en pacientes con EP, los resultados no fueron significativos (4). En el presente estudio, el porcentaje de endometrio hiperplásico y sangrado vaginal fue mayor para las pacientes que recibieron EP (hiperplasia: EP: 10,6% y T: 4%, metrorragia: EP: 71% y T: 60%), mientras que la mayoría de las pacientes con tibolona presentaban un endometrio atrófico. Huber observó una incidencia de metrorragia de 51% para EP y 36% para tibolona (5). Rymer estudió pacientes tratadas con terapia hormonal combinada continua frente a tibolona, observando metrorragia en el 25% de pacientes con EP continuos, mientras que fue un 8% en las pacientes tratadas con tibolona (6). Diversos factores tales como la edad, actividad estrogénica endógena u ovárica remanente y tiempo de

amenorrea antes de iniciar el tratamiento hormonal pueden influir en este efecto secundario (7).

La tibolona es un esteroide con efecto hormonal específico y diferente en cada tejido. Sus efectos estrogénicos son beneficiosos a nivel óseo, glándulas sebáceas y sistema límbico, mientras que el efecto sobre el endometrio es principalmente progestagénico (8, 9). La asociación con los pólipos endometriales no está muy clara, pero es posible que la tibolona produzca una hiperplasia del estroma con atrofia de las glándulas, mientras que los EP favorecen la hiperplasia epitelial por la acción del estrógeno, lo cual produce más sangrados y el riesgo de adenocarcinoma es mayor (10-12).

Es aconsejable extirpar los pólipos endometriales que aparecen en las mujeres menopáusicas no sólo por la sintomatología, sino por el riesgo de malignización, que aunque bajo, es importante tenerlo en cuenta. En nuestro estudio fueron diagnosticados dos casos de adenocarcinoma asociado a pólipo endometrial, en pacientes con EP. Aunque los factores predictivos de atípia en pólipos endometriales no están bien definidos, se postula que el doppler color en la ecografía vaginal, podría orientarnos hacia la malignidad del pólipo. Así un índice de resistencia bajo ($< 0,5$) sugiere neoangiogénesis y es altamente predictivo de atípia. El doppler color presenta una sensibilidad del 92,1%, una especificidad del 97,7%, VPP 68,6% y VPN 99,6% (1, 13).

En toda paciente que comience un tratamiento hormonal, es importante valorar el endometrio previamente, mediante ecografía vaginal y biopsia cuando precise. Durante el tratamiento se realizarán ecografías de control periódicamente, ya que el grosor endometrial es un buen indicador de patología endometrial, máxime en mujeres con mayor tiempo de instauración de la menopausia. Además se debe prestar especial atención al patrón de sangrado que constituye un dato de gran valor clínico (14).

En las pacientes que presentaban una línea endometrial menor ó igual de 4 mm se halló un 34,5% de pólipos endometriales en la histeroscopia, mientras que en las pacientes con una línea mayor a 4 mm esta cifra ascendió al 51,1%. Por ello se recomiendan controles ecográficos periódicos en pacientes postmenopáusicas con tratamiento hormonal para detectar los pólipos asintomáticos (15, 16).

La aparición de la ecografía transvaginal y la histeroscopia han contribuido al aumento del diagnóstico de pólipos endometriales en mujeres postmenopáusicas, ya que en muchas de ellas permanecen ocultos. Su abordaje diagnóstico-quirúrgico, permite erradicar la sintomatología (metrorragia postmenopáusica) y el despistaje del cáncer de endometrio.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Pérez Medina T, Martínez O, Folgueira G et al.:** Which endometrial polyps should be resected? Journal of American Association of Gynecologic Laparoscopists 1999; 6:71-74.
2. **Ginsburg J, Prelevic GM, Butler D, Okolo S.:** Clinical experience with tibolone over 8 years. Maturitas 1996; 21:71-76.
3. **Ginsburg J, Prelevic GM.:** Cause of vaginal bleeding in postmenopausal women taking tibolone. Maturitas 1996; 24:107-110.
4. **Pérez Medina T, Bajo Arenas J Haya J et al.:** Tibolone and risk of endometrial polyps: a prospective, comparative study with hormonal therapy. Menopause 2003; 10: 534-537.
5. **Huber J, Palacios S, Berglund L et al.:** Effects of tibolone and continuous-combined hormonal replacement therapy on bleeding rates, quality of life and tolerability in postmenopausal women. Br J Obstet Gynecol 2002; 109: 886-893.
6. **Rymer J.:** Conventional HRT, tibolone and the postmenopausal endometrium; aiming for long-term adherence. Presented to the European Menopause and Andropause Society Congress; 2000 July 4, Copenhagen.
7. **Saavedra Martínez JA, García Fantini M, Saavedra Arcas JA.:** Medicina basada en la evidencia en menopausia. Asociación Española para el Estudio de la Menopausia. Madrid 2002; 127-158.
8. **Morris EP, Wilson PO, Robinson J, Rymer JM.:** Long effects of tibolone on the genital tract in postmenopausal women. Br J Obstet Gynecol 1999; 106: 954-959.
9. **Markiewick L, Gurrpide E.:** In vitro evaluation of estrogenic, estrogen antagonistic, and progestogenic effects of a steroidal drug and its metabolites on human endometrium. J Steroid Biochem 1990; 35: 535-541.
10. **Wells M, Sturdee DW, Barlow DH et al.:** Effect on endometrium of long-term treatment with continuous-combined oestrogen-progestogen replacement therapy: follow up study. BMJ 2002; 325: 239-244.
11. **Akkad AA, Habiba MA, Ismail N et al.:** Abnormal uterine bleeding on hormone replacement: The importance of intrauterine structural abnormalities. Obstet Gynecol 1995; 86: 330-334.
12. **Schindler AE, Schmidt G.:** Postmenopausal bleeding: a study of more than 1000 cases. Maturitas 1980; 2: 269-274.
13. **Pérez Medina T, Bajo Arenas J, Huertas MA et al.:** Predicting atypical incidence of endometrial polyps. J Ultrasound Med 2002; 21: 1251-128.
14. **Romeu A, González JL, García-Gimeno T, Argudo A, Monzó A, Juliá MD.:** Modificaciones del endometrio tras la menopausia en mujeres con y sin tratamiento hormonal sustitutivo. Tibolona en el tratamiento de la post-menopausia. Estudio de farmacovigilancia. TEMPO 96 Ed Mayo SA; Barcelona 1997: 131-155.
15. **Omodel U, Ferrazzia E, Ruggeri C et al.:** Endometrial thickness and histological abnormalities in women on hormonal replacement therapy: a transvaginal ultrasound/hysteroscopic study. Ultrasound Obstet Gynecol 2000; 15: 317-320.
16. **Piegsa K, Calder A, Davis JA et al.:** Endometrial status in postmenopausal women on long-term continuous-combined hormone replacement therapy. A comparative study of endometrial biopsy, outpatient hysteroscopy and transvaginal ultrasound. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1997; 72: 175-180.