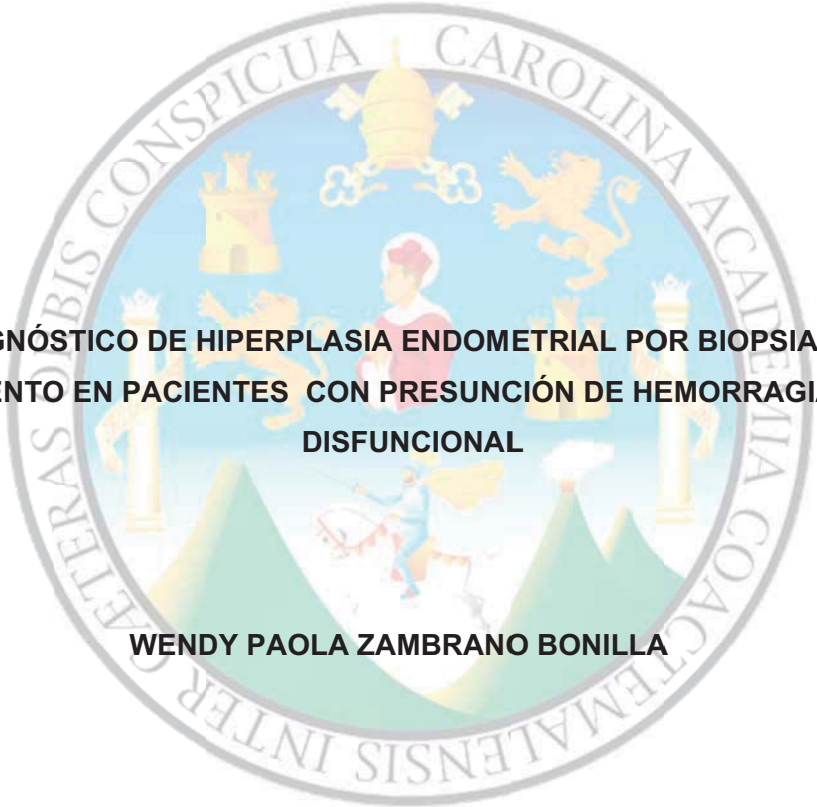


UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POST GRADO

The seal of the University of San Carlos of Guatemala is a circular emblem. It features a central figure of a woman in a red and white dress, possibly a saint or a personification of wisdom, holding a book. Above her is a golden crown and a shield with a cross. To the left is a golden castle and to the right is a golden lion. Below the central figure is a landscape with green hills and a white path leading to a small structure. The entire scene is set against a light blue background. The seal is surrounded by a grey border containing the Latin text "LETTERAS OBIS CONSPICUA CAROLINA ACADEMIA COACATEMALENSIS INTER".

**DIAGNÓSTICO DE HIPERPLASIA ENDOMETRIAL POR BIOPSIA Y SU
TRATAMIENTO EN PACIENTES CON PRESUNCIÓN DE HEMORRAGIA UTERINA
DISFUNCIONAL**

WENDY PAOLA ZAMBRANO BONILLA

Tesis

Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas

Maestría en Ciencias Médicas con especialidad en Ginecología y Obstetricia

Para obtener el grado de

Maestra en Ciencias Médicas con especialidad en Ginecología y Obstetricia

Enero 2015

Guatemala, 1 de Agosto de 2014

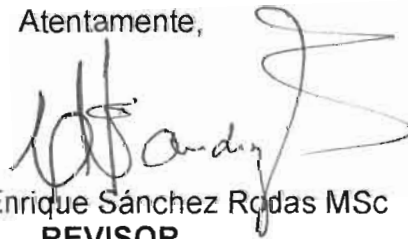
Dr. Vicente Arnoldo Aguirre Garay
Docente Responsable
Maestría en Ginecología y Obstetricia
Universidad San Carlos de Guatemala
Hospital Roosevelt
Presente

Estimado Dr. Aguirre:

Por este medio le informo que he revisado el trabajo titulado **“DIAGNÓSTICO DE HIPERPLASIA ENDOMETRIAL POR BIOPSIA Y SU TRATAMIENTO EN PACIENTES CON PRESUNCIÓN DE HEMORRAGIA UTERINA DISFUNCIONAL”** el cual corresponde al estudiante Wendy Paola Zambrano Bonilla de la Maestría en Ginecología y Obstetricia, por lo que le doy mi aval para continuar con los procesos correspondientes.

Sin otro particular, me suscribo de usted.

Atentamente,



Dr. Carlos Enrique Sánchez Rodas MSc

REVISOR

Docente de Investigación
Hospital Roosevelt

Guatemala, 1 de Agosto de 2014

Dr. Vicente Arnoldo Aguirre Garay
Docente Responsable
Maestría en Ginecología y Obstetricia
Universidad San Carlos de Guatemala
Hospital Roosevelt
Presente

Estimado Dr. Aguirre:

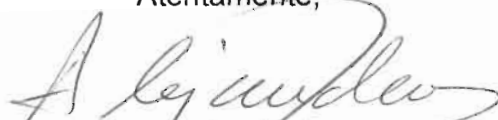
Atentamente me dirijo a usted, deseándole éxitos en sus labores cotidianas, el motivo de la presente es para informarle que he sido ASESOR del trabajo de tesis titulado:

“DIAGNÓSTICO DE HIPERPLASIA ENDOMETRIAL POR BIOPSIA Y SU TRATAMIENTO EN PACIENTES CON PRESUNCIÓN DE HEMORRAGIA UTERINA DISFUNCIONAL”

Realizado por el estudiante Wendy Paola Zambrano Bonilla de la Maestría Ginecología y Obstetricia, el cual ha cumplido con todos los requerimientos para su aval.

Sin otro particular por el momento, me suscribo de usted,

Atentamente,



Dr. José Alejandro Andrews Bauer
Jefe de Servicio
Departamento de Ginecología y Obstetricia
Hospital Roosevelt
ASESOR

INDICE

	CONTENIDO	Pagina
	RESUMEN	I
I	INTRODUCCION	1
II	ANTECEDENTES	3
III	OBJETIVOS	24
IV	MATERIAL Y METODOS	25
V	RESULTADOS	32
VI	DISCUSION Y ANALISIS	38
VII	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	44
VIII	ANEXOS	48
IX	PERMISO DE AUTOR	50

TÍTULO Y SUBTÍTULO

**“DIAGNÓSTICO DE HIPERPLASIA ENDOMETRIAL POR BIOPSIA Y SU
TRATAMIENTO EN PACIENTES CON PRESUNCIÓN DE HEMORRAGIA UTERINA
DISFUNCIONAL”**

Estudio observacional descriptivo realizado en la Consulta Externa de Ginecología del
Hospital Roosevelt de enero del 2012 a diciembre del 2012

RESUMEN

PANORAMA GENERAL: La hemorragia uterina disfuncional se define como el sangrado excesivo, prolongado o frecuente de origen uterino que no se debe al embarazo o cualquier otra enfermedad pélvica reconocible o sistémica, y es el diagnóstico en el 40-60% de las mujeres con sangrado menstrual excesivo. El 75% de los casos de hemorragia uterina disfuncional ocurre en el grupo de edad de más de 35 años, y 1 de cada 4 de carcinoma de endometrio se produce antes de la menopausia. La hiperplasia endometrial es un estado precursor al carcinoma endometrial, siendo los factores de riesgo muy similares. **OBJETIVO:** Determinar la frecuencia de factores de riesgo a hiperplasia endometrial en pacientes mayores de 35 años con presunción de hemorragia uterina disfuncional que asistan a la consulta externa de Ginecología del Hospital Roosevelt. **RESULTADOS:** EL tipo de hiperplasia con mayor incidencia fue la hiperplasia endometrial simple sin atipia obteniendo un 389 por 1000 habitantes, cuyo tratamiento es el uso de acetato de medroxiprogesterona. El tratamiento que se utilizó con mayor frecuencia fue el médico con acetato de medroxiprogesterona. Los factores de riesgo más frecuentes en las pacientes con presunción de hemorragia disfuncional fueron la edad mayor de 35 años, obesidad, e hipertensión arterial crónica. **CONCLUSIONES:** Los tipos de hiperplasia endometrial diagnosticados por biopsia en pacientes mayores de 35 años con presunción de hemorragia uterina disfuncional con factores de riesgo a hiperplasia endometrial fueron 42 casos de hiperplasia endometrial sin atipia simple, 27 casos de hiperplasia endometrial con atipia compleja y 18 casos de hiperplasia endometrial con atipia simple. El tratamiento que se utilizó para los 42 casos hiperplasia endometrial sin atipia simple fue el acetato de medroxiprogesterona y para los 45 casos con hiperplasia endometrial con atipia tanto compleja como simple fue tratamiento quirúrgico. **PALABRAS CLAVE:** Hiperplasia endometrial, hemorragia uterina disfuncional, factores de riesgo para cáncer de endometrio

I. INTRODUCCION

La hiperplasia endometrial representa un espectro de alteraciones morfológicas de las glándulas y estroma endometriales que varía entre un estado fisiológico exagerado hasta carcinoma in situ; la hiperplasia endometrial de importancia clínica suele evolucionar sobre un endometrio proliferativo, por estimulación prolongada de estrógenos en ausencia de influencia de progestágenos, pudiendo producir hemorragia uterina anormal, acompañarse de tumores ováricos productores de estrógenos, deberse a terapia hormonal y preceder al cáncer endometrial (1).

El riesgo de que la hiperplasia endometrial progrese hasta carcinoma se relaciona con la presencia y gravedad de las atipias citológicas: 1% en mujeres con hiperplasia simple, 3% en aquellas con hiperplasia adenomatosa sin atipia, 8% con hiperplasia simple con atipia y 29% si presenta hiperplasia adenomatosa atípica. En consecuencia, considerándose la hiperplasia endometrial un estado precursor al carcinoma endometrial y siendo los factores de riesgo muy similares (obesidad, infertilidad, nuliparidad, historia familiar de carcinoma endometrial, diabetes, hipertensión arterial, historia de cáncer de colon). (1,2)

La hemorragia uterina disfuncional es el diagnóstico en el 40-60% de las mujeres con sangrado menstrual excesivo. El sangrado menstrual abundante puede afectar la salud de la mujer tanto médica como social, causando problemas como anemia por deficiencia de hierro y la fobia social, respectivamente. (3, 4, 5)

A pesar de tratarse de una afección benigna, conlleva importantes repercusiones sanitarias y sociales. Es un importante problema para muchas mujeres, al producir una cierta ansiedad y una pérdida en la calidad de vida. (3)

Hay dos tipos de hemorragia uterina disfuncional: ovulatorios y anovulatorios. Es difícil conocer la verdadera incidencia de la hemorragia uterina disfuncional, pero se considera que aproximadamente el 60-80% de las metrorragias son hemorragias uterinas disfuncionales, y de éstas el 80% tienen su origen en el endometrio, sin alteración en el eje hipotálamo-hipofisario. (7, 8)

Aproximadamente, en el 15% de legrados/biopsias endometriales de mujeres postmenopausicas con cuadro clínico de hemorragia uterina anormal, se diagnostica esta entidad. (9)

Condiciones metabólicas generalizadas, como la obesidad marcada, la nutrición severa, o cualquier otra enfermedad crónica sistémica puede mostrar signos de

hemorragia uterina disfuncional, sin embargo, los ciclos anovulatorios son inexplicables, probablemente ocurre debido a desequilibrio hormonal sutil. Los ciclos anovulatorios son más comunes de la menarquia y el período pre-menopáusicos. (10)

La evaluación adicional de hemorragia uterina disfuncional depende de la edad del paciente y la presencia de factores de riesgo para el cáncer endometrial, que incluyen ciclos anovulatorios, la obesidad, la nuliparidad, edad mayor de 35 años y la terapia con tamoxifeno. Inicialmente, el tratamiento médico se recomienda para mujeres premenopáusicas con bajo riesgo de carcinoma de endometrio que son diagnosticados con presunta hemorragia uterina disfuncional. (11)

El 75% de los casos de hemorragia uterina disfuncional ocurre en el grupo de edad de más de 35 años, y 1 de cada 4 de carcinoma de endometrio se produce antes de la menopausia, por lo que deben ser sometidas a biopsia de endometrio, sin embargo, las mujeres más jóvenes, obesas que tienen largos períodos de estimulación estrogénica sin oposición o anovulación también están en riesgo. (6, 7, 12)

Debemos estar alertas en realizar un diagnóstico precoz en nuestras pacientes, en edad reproductiva o en posmenopáusicas, tanto con hemorragia uterina anormal como en ausencia de esta, sobre todo en las mujeres con los antecedentes clínicos descritos y así mismo dar el tratamiento adecuado .

Según la estadística en el año 2010 de la consulta externa de ginecología del Hospital Roosevelt se encontraron 112 pacientes con hemorragia uterina disfuncional.

Durante el periodo comprendido entre enero a diciembre del año 2012, se realizó un estudio en el que se determinó la frecuencia de factores de riesgo a hiperplasia endometrial en pacientes mayores de 35 años con presunción de hemorragia uterina disfuncional que asistan a la consulta externa de Ginecología del Hospital Roosevelt. Además se estimó la incidencia de los tipos de hiperplasia endometrial en pacientes mayores de 35 años con presunción de hemorragia uterina disfuncional con factores de riesgo para cáncer de endometrio. Y se determinó la frecuencia de los siguientes factores de riesgo a hiperplasia endometrial en pacientes mayores de 35 años con presunción de hemorragia uterina disfuncional: Ciclos anovulatorios crónicos, obesidad, nuliparidad, edad > 35 años, Diabetes Mellitus, terapia con Tamoxifeno, Hipertensión arterial crónica, grosor endometrial por USG.

II. ANTECEDENTES

II.I EPIDEMIOLOGIA DE LA HEMORRAGIA UTERINA DISFUNCIONAL

La hemorragia uterina anormal (HUA) puede surgir de un desconcertante número de fuentes. Antes de la menopausia, el 20% de las visitas de ginecología y aproximadamente una cuarta parte de los procedimientos ginecológicos se realizan por HUA. El objetivo principal de la evaluación clínica de la HUA es el de establecer un diagnóstico específico de la manera más eficiente y menos invasivo. Historia y examen físico son la base y la dirección en la que el curso de la evaluación comienza. Sin embargo, una evaluación contemporánea, segura y más completa a menudo se basa también en los procedimientos de diagnóstico. (13, 14, 15)

La hemorragia uterina anormal se considera derivada de una de las cuatro amplias categorías etiológicas. En primer lugar se encuentra el embarazo como etiología (como el aborto, embarazo ectópico y enfermedad trofoblástica, así como las complicaciones del puerperio, como los productos de la concepción retenidos y endometriitis). En segundo lugar se encuentran las secuelas endocrinas mediadas de anovulación. En tercero están los resultados de trastornos de la coagulación. Finalmente, la cuarta categoría de HUA implica estructuras anatómicas (estructurales) fuente de patología uterina (incluyendo las lesiones benignas y cancerosas o precancerosas). (13, 14)

La hemorragia uterina disfuncional se define como el sangrado excesivo, prolongado o frecuente de origen uterino que no se debe al embarazo o cualquier otra enfermedad pélvica reconocible o sistémica. Es, por tanto, un diagnóstico de exclusión. (3, 4, 7)

La hemorragia uterina disfuncional es el diagnóstico en el 40-60% de las mujeres con sangrado menstrual excesivo. El sangrado menstrual abundante puede afectar la salud de la mujer tanto médica como social, causando problemas como anemia por deficiencia de hierro y la fobia social, respectivamente. La hemorragia uterina disfuncional es la causa más común de deficiencia de hierro en el mundo desarrollado y de las enfermedades crónicas en los países en desarrollo. (3, 4)

A pesar de tratarse de una afección benigna, conlleva importantes repercusiones sanitarias y sociales. Es un importante problema para muchas mujeres, al producir una cierta ansiedad y una pérdida en la calidad de vida. (3)

La condición se encuentra principalmente en los dos extremos de la vida reproductiva, y en las mujeres obesas con el 75% de los casos que ocurren en el grupo de edad de más de 35 años. (6, 12)

Es difícil conocer la verdadera incidencia de la hemorragia uterina disfuncional, pero podríamos considerar que aproximadamente el 60-80% de las metrorragias son hemorragias uterinas disfuncionales, y de éstas el 80% tienen su causa en el endometrio, no existiendo alteración en el eje hipotálamo-hipofisiario. (7, 8)

II.II ETIOLOGÍA

Atendiendo a su etiología las hemorragias uterinas disfuncionales pueden clasificarse en:

- *Anovulatorias*: la hemorragia se produce como consecuencia de un estímulo prolongado de los estrógenos sobre el endometrio, en ausencia de progesterona. Esta es la causa más frecuente durante la adolescencia, siendo su principal manifestación clínica la menorragia o el sangrado menstrual excesivo. (5, 13, 16)
- *Ovulatorias*: la hemorragia es causada, generalmente, por una insuficiencia del cuerpo lúteo. La producción reducida de estrógenos y de progesterona durante la segunda mitad del ciclo menstrual, condiciona también una duración de éste anormalmente corta. Suele manifestarse clínicamente como un acortamiento del ciclo, precedida o no, por un pequeño sangrado (manchado) pre-menstrual y presentarse con frecuencia en la adolescente, una vez adquiridos los ciclos ovulatorios. (5, 13, 16)

Como se mencionó anteriormente, la hemorragia uterina disfuncional es común en los extremos de la vida reproductiva. En las mujeres en el centro de su vida reproductiva, trastornos hipertensivos del embarazo, así como embarazo ectópico o amenaza de aborto o incompletos deben ser excluidos. Los fibromas uterinos, carcinoma cervical o de pólipos endometriales y endocervicales pueden también contribuir a la hemorragia en este grupo de edad. En mujeres perimenopáusicas con hemorragia uterina disfuncional, hay que descartar siempre neoplasia intrauterina mediante legrado uterino. (6)

A diferencia de lo que ocurre en la adolescencia, en la etapa reproductiva las alteraciones funcionales se deben, al igual que en la fase precoz de la premenopausia,

a una insuficiencia del cuerpo lúteo que condiciona un descenso precoz de los niveles de estrógenos y de progesterona, induciendo un adelanto de la menstruación y, en consecuencia, originando ciclos cortos. (11, 16)

La estimulación de estrógenos sin oposición puede conducir a la proliferación endometrial e hiperplasia. Sin la progesterona suficiente para estabilizar y diferenciar el endometrio, la membrana mucosa se vuelve frágil e irregular. El estrógeno también afecta el tono uterino vascular, la angiogénesis, la formación de prostaglandinas, y la producción de óxido nítrico endometrial. (5, 11)

La hemorragia uterina disfuncional de causa ovulatorio puede incluir polimenorrea, oligomenorrea, la mitad del ciclo manchado, y la menorragia. En la Polimenorrea, una supuesta disfunción de la fase lútea, los resultados son ciclos reducidos (menos de 21 días), mientras que la oligomenorrea, una disfunción prolongada de la fase folicular, son los resultados de ciclos alargados (más de 35 días). Manchado vaginal a mitad del ciclo, ocurre antes de la ovulación mientras los niveles de estrógeno disminuyen. La menorragia es en la que regularmente ocurre sangrado menstrual abundante (más de 80 mL por ciclo) y puede ser consecuencia de la pérdida de la hemostasia del endometrio local. (11, 13)

Condiciones metabólicas generalizadas, como la obesidad marcada, la desnutrición severa, o cualquier otra enfermedad crónica sistémica puede mostrar signos de hemorragia uterina disfuncional, sin embargo, los ciclos anovulatorios son inexplicables, probablemente ocurre debido a desequilibrio hormonal sutil. Los ciclos anovulatorios son más comunes de la menarquía y el período de pre-menopáusia. (10)

II.III FISIOPATOLOGÍA

II.III.I Hemorragia uterina disfuncional anovulatoria

A diferencia del patrón organizado de la estimulación de estrógenos y progesterona y la retirada que se ve en las mujeres que ovulan regularmente, las mujeres con anovulación presentan una desorganizada y patrones impredecibles de la producción de hormonas que conducen a un sangrado menstrual irregular. Por definición, la mujer anovulatoria siempre está en la fase folicular del ciclo ovárico. No hay fase lútea, porque la ovulación no ocurre. (5, 6, 7, 13)

Es causada por la estimulación prolongada del endometrio por los estrógenos sin oposición, lo que resulta en el crecimiento continuo del endometrio hasta que la oposición de los efectos de la progesterona, o hasta que la retirada de estrógeno se produce, dando lugar al desprendimiento de todo o parte del endometrio. En los casos típicos, los niveles de estrógeno fluctúan en función del número y grado de desarrollo de los folículos ováricos. Esto da lugar a episodios de sangrado irregular con períodos variables de amenorrea. Si el endometrio es estimulado a proliferar por largos períodos de tiempo por los altos niveles circulantes de estrógeno, la hiperplasia endometrial quística simple puede desarrollarse. Este endometrio suele ser bastante vascular, con estroma suelto carente de apoyo. Cuando la hemorragia se produce en ausencia de progesterona, ningún estímulo está presente para asegurar desprendimiento uniforme del endometrio. El vertimiento irregular puede producir manchas prolongadas o continuo sangrado durante varias semanas. (6, 7, 13, 17)

Smith y sus colegas (1982) han demostrado que este endometrio proliferativo persistente carece de reservas endógenas de precursores de prostaglandinas, el ácido araquidónico a saber, y por lo tanto tiene menos capacidad de sintetizar prostaglandinas (PG). (6, 13)

Una deficiencia de las prostaglandinas, como la PGF2 alfa, que tiene propiedades vasoconstrictoras, principalmente, puede contribuir a la pérdida excesiva de sangre visto en el sangrado uterino disfuncional anovulatorio y sin dolor de los períodos anovulatorios. (6, 13, 17)

El papel de la progesterona en la promoción de la hemorragia menstrual normal es doble. Estructuralmente, la progesterona limita la altura del endometrio, inducida por los estrógenos por lo tanto el resultado es el crecimiento de las glándulas en espiral y los vasos sanguíneos en un compacto y bien apoyado estroma endometrial. A nivel bioquímico, la progesterona parece aumentar la concentración de ácido araquidónico endometrial. Con retiro de la progesterona, la fosfolipasa A2 se libera de los lisosomas, y el ácido araquidónico libre se convierte en prostaglandinas por las enzimas sintetasa del endometrio. Un alfa PGF2 así formado aparece para iniciar derramamiento uniforme menstrual y la vasoconstricción, lo que limita la pérdida de sangre durante la menstruación. (6, 13)

II.III.II Hemorragia uterina disfuncional ovulatorio

La menorragia se produce durante los ciclos ovulatorio en la ausencia de cualquier signo detectable de la patología que se denomina hemorragia uterina disfuncional ovulatoria. La causa de la menorragia en estos pacientes es desconocido. Recientemente, Smith y colaboradores han demostrado que el endometrio de mujeres con menorragia inexplicable producen PGE2 PGF2 alfa cuando se cultivan in vitro, mientras que ocurrió lo contrario en las mujeres normales. En consecuencia, la proporción PGF2 alfa/PGE2 se redujo significativamente en las mujeres con hemorragia uterina disfuncional ovulatoria. Dado que la PGE2 se asocia a vasodilatación, y la PGF2 alfa promueve la vasoconstricción, se puede postular un posible mecanismo para la pérdida excesiva de sangre. Del mismo modo, el mismo grupo de investigadores ha demostrado que la PGI2 (prostaciclina), un potente vasodilatador sintetizado en el endotelio de los vasos sanguíneos, también es mayor en mujeres con hemorragia uterina disfuncional ovulatoria. (6, 13)

La PGI2 tiene propiedades antiagregantes, que puede seguir contribuyendo a la pérdida de sangre. (6, 13, 17)

El tratamiento de la hemorragia uterina disfuncional ovulatoria puede ser médico o quirúrgico. De acuerdo con un aumento de la producción de PGE2 y PGI2, los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas ha disminuido la pérdida de sangre menstrual en mujeres con hemorragia uterina disfuncional ovulatoria. Smith y sus colegas han sugerido que la progesterona es capaz de aumentar los niveles de ácido araquidónico de endometrio, que posteriormente pueden estar disponibles para la conversión a la prostaglandina, predominantemente PGF2 alfa. Por tanto, es posible que la administración de un progestágeno exógeno como Provera durante la última fase lútea en mujeres con hemorragia uterina disfuncional ovulatoria, puede tener un efecto beneficioso sobre la pérdida de sangre, similar a la observada en los ciclos anovulatorios. Sin embargo, esta observación aún no se ha probado en mujeres con ciclos ovulatorios. Un tratamiento médico alternativo consiste en la administración de agentes antifibrinolíticos como el ácido tranexámico o épsilon amino ácido caproico (EACA). Estos agentes han reducido significativamente la pérdida de sangre cuando se administra durante los primeros cuatro días de la menstruación. Sin embargo, se debe ofrecer una muestra de tejido para descartar cualquier patología intrauterina, que puede ser responsable de la pérdida excesiva de sangre. La histerectomía es, obviamente, una cura permanente para aquellas mujeres que no desean más embarazos. Una nueva técnica que parece ofrecer una alternativa a la histerectomía

para el control de la menorragia es el laser fotovaporizador del endometrio a través de un histeroscopia. Esta técnica da como resultado la desaparición casi completa de endometrio funcional y la amenorrea aparentemente permanente, aunque su valor a largo plazo y la seguridad aún quedan por determinar. (6, 13)

II.IV ORIENTACIÓN DIAGNÓSTICA

Una historia médica completa es la herramienta esencial para la diferenciación de sangrado anovulatorio por otras causas. La regularidad y la duración de los intervalos intermenstruales, volumen y duración del flujo se deben buscar para los ciclos normales y anormales de la mujer. La cantidad de toallas sanitarias o tampones utilizados y la frecuencia con que se cambian deben ser evaluados, así como la presencia de coágulos o episodios de inundaciones en la ropa o ropa de cama. El médico debe preguntar acerca de los síntomas molar, la aparición de dolor, u otros cambios en el cuerpo, en asociación con la hemorragia. Como es importante en todas las historias clínicas, es necesario el estudio de otras enfermedades sistémicas y de medicamentos. (7)

Las mujeres con sangrado con poca frecuencia, sangrado impredecible e irregular que varía en cantidad, duración, y carácter es más probable que experimenten sangrado anovulatorio. Estas mujeres no suelen describir los síntomas molar. La anovulación se observa más frecuentemente en las adolescentes, mujeres perimenopáusicas, mujeres obesas y mujeres con síndrome de ovario poliquístico. En las mujeres con menorragia son más probables las lesiones anatómicas o diátesis sangrantes. (7)

La evaluación del sangrado menstrual abundante es bastante subjetivo, y las mujeres mayores pueden subestimar su pérdida menstrual. Los síntomas y signos que pueden indicar sangrado menstrual abundante incluyen:

- un incremento inusual en la pérdida de sangre
- más de 7 días de sangrado
- sangrado abundante, no contenidos en toallas sanitarias o tampones
- coágulos de más de 3 cm, y

- la presencia de signos de anemia o deficiencia de hierro en las pruebas de sangre. (4)

En general, cuando nos encontramos, en la práctica clínica, con una mujer que presenta una alteración menstrual por exceso, inicialmente hay dos factores a considerar que son claves: la edad y el tipo clínico de alteración menstrual. Interesa también ahondar en los antecedentes familiares, especialmente en los de cáncer de ovario y de mama, la conducta sexual (conductas de riesgo de ETS por su relación con el cáncer del cérvix) y en los tratamientos farmacológicos, con especial interés en los tratamientos con hormonas esteroideas. Al final de la anamnesis podremos establecer el tipo de alteración menstrual y las hipótesis diagnósticas que puedan perfilar la/s causa/s más probables del sangrado. Si llegamos a la conclusión de que se trata de una hemorragia acíclica (metrorragia y/o manchado) la causa, probablemente, será de tipo orgánico y dependiendo de la edad, el diagnóstico más probable será, en la niña en la etapa prepuberal, un cuerpo extraño o una vulvovaginitis, en la adolescente la gestación, las alteraciones de la coagulación o la yatrogenia, en la etapa de madurez y en la premenopausia la gestación, la yatrogenia, la patología tumoral benigna del útero o la patología tiroidea y en la mujer postmenopáusicas la patología endometrial o la tumoral ovario-dependiente. (16)

El examen físico debe realizarse para evaluar la presencia de cualquier fuente clara de hemorragia en la vagina o el cuello uterino y definir si el útero es de tamaño normal, forma y consistencia. Los cuerpos extraños y la evidencia de trauma pueden ser fácilmente evidentes en el examen. Biopsias de cuello uterino se deben hacer por cualquier lesión cervical evidente. La presencia de acné, hirsutismo o virilización debe tenerse en cuenta. El índice de masa corporal o el peso corporal se pueden utilizar para distinguir que síndrome clínico es el más probable. (7)

La inspección de los genitales externos, la vagina y el cérvix (mediante valvas o espéculo), junto con la palpación abdominal, pueden ser elementos muy útiles en el diagnóstico diferencial. (12, 15) El examen clínico debe incluir una prueba de Papanicolaou de rutina. (4)

Las pruebas de laboratorio no siempre son necesarias, pero puede ser útil en muchos casos para excluir otros diagnósticos. Una prueba de embarazo es importante para descartar cualquier complicación del embarazo. Es importante obtener un Hemograma para evaluar anemia y trombocitopenia en las mujeres con sangrado prolongado,

abundante o frecuente. Los niveles de progesterona sérica elaborados en la fase lútea pueden confirmar si ha ocurrido la ovulación, sin embargo, cuando el sangrado es irregular, el momento adecuado puede ser difícil. En las adolescentes o en las mujeres con una historia sospechosa de una discrasia sanguínea se debe realizar pruebas de coagulación. La preferencia de los ensayos depende del hematólogo, pero por lo general incluye la evaluación de la cantidad y la actividad del factor von Willebrand y factor VIII. Los niveles de TSH y de hormonas tiroideas pueden evaluar cualquier trastorno subyacente de la tiroides. (4, 7) Un nivel de prolactina en ayunas puede descartar hiperprolactinemia. La obtención de niveles de la hormona folículo estimulante es muy útil si se sospecha falla ovárica o disfunción hipotalámica por historia, sin embargo, su uso rutinario puede ser confuso en el entorno de sangrado irregular debido a la dificultad de evaluar el tiempo de la prueba. Paneles metabólicos o de pruebas de función hepática están reservados para personas con sospecha de enfermedades sistémicas. (7)

En la oficina la biopsia de endometrio puede diagnosticar la hiperplasia endometrial o el cáncer con una precisión excelente. Las mujeres mayores de 35 años de edad con hemorragia uterina disfuncional deben ser sometidas a biopsia de endometrio debido a la creciente incidencia de cáncer de endometrio con la edad, sin embargo, las mujeres más jóvenes, obesas que tienen largos períodos de estimulación estrogénica sin oposición o anovulación también están en riesgo. (4, 7)

Las mujeres menores de 30 años de edad han desarrollado cáncer de endometrio en este contexto. Las cánulas pequeñas, de aspiración flexible que se utilizan para realizar biopsias en la oficina son bastante bien toleradas y no requieren mucha dilatación cervical. La biopsia también puede detectar la presencia de endometrio secretor, que sería una prueba de la ovulación, siempre y cuando no ha habido ningún uso reciente de agentes de la progestina. (7) Uno en 4 casos de carcinoma de endometrio se produce antes de la menopausia, por lo que la biopsia debe ser considerada para pacientes de alto riesgo pre-menopáusicas, incluso en la presencia de fibromas. Una muestra adecuada en la biopsia de endometrio la mayoría de las veces detecta entre el 87% al 96% el carcinoma de endometrio. (12)

La ecografía transvaginal debe realizarse en los días 4-6 del ciclo menstrual. En las mujeres premenopáusicas, no existe una correlación conocida entre el grosor del endometrio que se ve en la ecografía y en la enfermedad del endometrio. (12) Basado en la literatura obtenida de las mujeres posmenopáusicas, un epitelio endometrial que mide 4 mm o menos tiene un riesgo probable de hiperplasia

endometrial y cáncer, y la biopsia a menudo se considera innecesaria antes del tratamiento. Las mujeres con una franja normal de endometrio (12.5 mm) puede requerir una biopsia, sobre todo si hay antecedentes de estimulación estrogénica sin oposición. Cuando el epitelio endometrial es mayor de 12 mm, se debe realizar una biopsia. (7)

La sonohisterografía con solución salina, implica la ecografía endovaginal y la instilación de solución salina en la cavidad endometrial, con ella se puede demostrar fácilmente pólipos intracavitarios o miomas. La combinación de la biopsia de endometrio con sonohisterografía proporciona una alta sensibilidad y alto valor predictivo negativo para la detección de condiciones patológicas en las mujeres con sangrado disfuncional. (7)

II.V EVALUACIÓN DE LAS MUJERES EN EDAD FÉRTIL CON SOSPECHA DE HEMORRAGIA UTERINA DISFUNCIONAL, BASADO EN EL RIESGO DE CÁNCER DE ENDOMETRIO.

La evaluación adicional de hemorragia uterina disfuncional depende de la edad del paciente y la presencia de factores de riesgo de cáncer de endometrio, que incluyen ciclos anovulatorios, la obesidad, la nuliparidad, edad mayor de 35 años, y la terapia con tamoxifeno. Inicialmente, el tratamiento médico se recomienda para las mujeres premenopáusicas con bajo riesgo de carcinoma de endometrio que han sido diagnosticadas con sospecha de hemorragia uterina disfuncional. (11, 12)

La evaluación del endometrio (que incluyen imágenes y muestras de tejido) de la patología del tracto genital sutil se recomienda en pacientes que están en alto riesgo de cáncer de endometrio y en pacientes de bajo riesgo que presentan sangrando disfuncional continuo a pesar del tratamiento médico. (11)

II.V.I Edad mayor de 35 años

El riesgo de desarrollar cáncer de endometrio aumenta con la edad. La incidencia global de este tipo de cáncer es de 10,2 casos por 100.000 en mujeres de entre 19 y 39 años. La incidencia es más del doble de 2,8 casos por 100.000 en los mayores de 30 a 34 años a 6,1 casos por 100.000 en las de 35 a 39 años. En mujeres de 40 a 49 años, la incidencia de carcinoma de endometrio es de 36,5 casos por 100.000. Por lo tanto, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos recomienda una evaluación

endometrial en mujeres de 35 años y mayores que tienen hemorragia uterina disfuncional. (11, 12, 18)

II.V.II Diabetes Mellitus

La diabetes es un factor de riesgo demostrado para el cáncer endometrial. Las mujeres con ciclos largos o irregulares están en riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 y por lo tanto deben ser sometidos a exámenes de diabetes. (11, 19)

Los estudios que informan sobre la asociación entre diabetes mellitus tipo I, que es relativamente poco frecuente en la mayoría de la población y el riesgo de cáncer son escasos, pero sugieren una posible asociación con el cáncer de endometrio. (20)

La asociación entre la diabetes y el cáncer de endometrio y de los posibles mecanismos subyacentes han sido discutidas ampliamente en la literatura. El cáncer endometrial es un cáncer relacionado con hormonas y diabetes mellitus puede causar alteraciones hormonales que promueven el desarrollo de la enfermedad. En un estudio de gran tamaño sueco del tipo cohorte, se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de cáncer de endometrio cercana al 80% en pacientes hospitalizados con diabetes mellitus. (20)

Resultados similares fueron reportados en otro estudio realizado en Suecia (RR 1,5, IC 95%: 1.2-1.8). Se ha reportado que la obesidad aumenta el riesgo de diabetes y de cáncer de endometrio. En el estudio de Weiderpass y colaboradores, las estimaciones del riesgo de cáncer de endometrio no han cambiado sustancialmente si se excluye a los pacientes con diagnóstico de alto riesgo de obesidad a partir del análisis, y que apunta a la diabetes como otro factor de riesgo. Además, se ha sugerido que la historia de obesidad y de diabetes puede aumentar la mortalidad después de un diagnóstico de cáncer de endometrio. Los resultados de un estudio poblacional de casos y controles realizado en Suecia demostró que el sobrepeso/obesidad y diabetes mellitus (tipo I y II) se asocian a mayor riesgo de cáncer endometrial. El aumento significativo del riesgo de cáncer de endometrio también se ha visto en pacientes con diabetes tipo I en concreto. La diabetes también ha demostrado ser uno de los varios factores de riesgo relacionados con el cáncer de endometrio en las mujeres menores de 50 años de edad. (20)

Es consistente con la hipótesis de que la hiperinsulinemia da lugar a un riesgo elevado de cáncer de endometrio, ya que 1) las mujeres en estados prediabéticos y diabéticos

tienen los niveles de insulina circulante elevados y 2) como las hormonas (por ejemplo, los estrógenos), la insulina puede influir en el riesgo de cáncer endometrial con relativa rapidez. Varios estudios epidemiológicos han tratado de evaluar la relación entre niveles elevados de insulina circulante y el riesgo de cáncer endometrial. Uno, basado en el análisis de muestras de sangre obtenidas por lo menos 6,2 meses antes del diagnóstico (mediana de tiempo transcurrido entre la recogida de muestras y diagnóstico, 4.7 años), se observó que después del ajuste por índice de masa corporal, las mujeres en el quintil más alto del nivel del péptido C (a marcador de la producción de insulina pancreática, cuyos niveles son similares a los de la insulina circulante) tenían una elevación de 4.4 veces en el riesgo de cáncer de endometrio en comparación con las mujeres en el quintil más bajo. (19)

II.V.III Trastornos de la reproducción en las mujeres obesas

II.V.III.I ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Un panel de expertos concluyó en 2001 que hay pruebas convincentes de que la obesidad aumenta el riesgo de cáncer de endometrio, tanto en mujeres pre y posmenopáusicas y que el aumento en el riesgo es de magnitud 2-3 veces. Otros han presentado un mayor riesgo de 3 a 10 veces de las mujeres obesas en comparación con las más delgadas. Además, se ha estimado que el 39-45% de todos los cánceres endometriales en la Unión Europea (que corresponde a por lo menos 14.000 nuevos casos por año) se pueden atribuir al exceso de peso. En los EE.UU. más de la mitad de los casos de cáncer de endometrio puede ser atribuido al sobrepeso y la obesidad. (21)

La fuerte asociación puede ser por ejemplo un reciente estudio prospectivo de EE.UU.: las mujeres obesas tenían un riesgo relativo de cáncer de mama de 3,03 en comparación con las mujeres de peso "normal". (19)

Se ha observado en endocrinología reproductiva, la asociación entre el exceso de grasa corporal (obesidad abdominal en particular) y los ciclos menstruales irregulares, disminución de la fertilidad espontánea e inducida, aumento del riesgo de carcinomas y de aborto involuntario. Distintos cambios en la circulación de las hormonas sexuales parecen poner en relieve estas anomalías. (21)

Fue reconocido hace mucho tiempo la asociación entre las alteraciones de las funciones reproductivas en las mujeres. En la descripción original (Stein y Leventhal,

1934), la obesidad, junto con el hirsutismo e infertilidad, representan unas de las características del síndrome del mismo nombre. Mucho más tarde, otros investigadores (Rogers y Mitchell, 1952) mostraron que el 43% de las mujeres afectadas por distintos trastornos menstruales, infertilidad y abortos involuntarios recurrentes tenían sobrepeso o eran obesas. (21)

Más recientemente, se ha demostrado que la presencia de ciclos anovulatorios, oligomenorrea e hirsutismo, ya sea por separado o en asociación, fueron significativamente mayores en las obesas que en las mujeres con peso normal. Además, los mismos autores encontraron que la incidencia de la obesidad durante la pubertad y la adolescencia temprana fue mayor en las mujeres adultas casadas sin hijos que en los que haya tenido uno o varios embarazos, lo que confirma la existencia de una correlación entre la obesidad y la infertilidad. Hallazgos similares han sido reportados por otros investigadores. (21)

II.V.III.II LA OBESIDAD COMO UNA CONDICIÓN DE DESEQUILIBRIO DE LAS HORMONAS SEXUALES EN MUJERES

Es bien sabido que un aumento en el peso corporal y el tejido graso está asociado con varias anomalías de balance de esteroides sexuales, especialmente en mujeres en edad fértil. Estas alteraciones incluyen tanto los andrógenos y los estrógenos y en general, su proteína transportadora, la globulina de unión de hormona sexual (SHBG). Cambios en las concentraciones de SHBG conducen a una alteración de la disponibilidad de los andrógenos y estrógenos en los tejidos diana. Los niveles de SHBG son regulados por factores complejos, incluyendo estrógenos, la hormona del crecimiento y yodotironinas como agentes estimulantes, y los andrógenos y la insulina como factores de inhibitorios. El saldo neto de esta regulación es probablemente responsable de la disminución en la concentración de SHBG observadas en la obesidad. La distribución de la grasa corporal también se ha demostrado que afecta sustancialmente las concentraciones de SHBG. De hecho, las mujeres con obesidad central suelen tener menores concentraciones de SHBG en comparación con sus homólogos con obesidad periférica de acuerdo a edad. Esto parece ser dependiente de la mayor cantidad de insulina circulante en las mujeres con obesidad abdominal y en la capacidad de inhibición de la insulina sobre la síntesis de SHBG hígado. (21)

La reducción en la circulación de SHBG determina un aumento en la tasa de depuración metabólica de la circulación de esteroides unidos a la SHBG, específicamente la testosterona, la dihidrotestosterona y androstenediol, que es el

principal metabolito activo de la dihidrotestosterona. Sin embargo, este efecto se compensa con una consecuente elevación de las tasas de producción. La obesidad también afecta el metabolismo de los andrógenos que no se unen a la SHBG. (21)

El papel del tejido adiposo es fundamental para controlar el equilibrio de la disponibilidad de hormonas sexuales en los tejidos diana y, de hecho, el tejido adiposo es capaz de almacenar varios esteroides soluble en lípidos, como los andrógenos. La mayoría de las hormonas sexuales parecen estar concentradas preferentemente en el tejido adiposo y no en la sangre. Como consecuencia de ello, ya que las cantidades de grasa en la obesidad son más grandes que su espacio intravascular, y la concentración de esteroides en el tejido adiposo es mucho mayor que en el plasma, los esteroides en los individuos obesos es mayor que la encontrada en individuos de peso normal. La grasa también representa un sitio de intenso metabolismo de hormonas sexuales y conversión, debido a la presencia de varias enzimas androgénicas, como el 3 α -deshidrogenasa, 17 β -hidroxidehidrogenasa y el sistema de la aromatasa. (21)

El patrón de distribución de la grasa corporal puede regular la producción de andrógenos y el metabolismo en un grado significativo. De hecho, las mujeres con obesidad central tienen mayores tasas de producción de testosterona que aquellos con obesidad periférica. En consecuencia, los índices metabólicos de la testosterona y la dihidrotestosterona son significativamente más altos en mujeres con obesidad central que periférica. Existe una correlación inversa entre la proporción cintura-cadera (u otros índices de distribución de grasa corporal) y la testosterona o las concentraciones de SHBG, independientemente de los valores del índice de masa corporal. Por lo tanto, una condición de 'hiperandrogenismo funcional relativo' parece estar asociado con el fenotipo de obesidad central en las mujeres. (21)

Debido a su acción sobre el tejido adiposo, se ha argumentado que este medio endocrino puede desempeñar un papel crucial en favorecer el desarrollo de la ampliación de la grasa visceral en las mujeres. (21)

La obesidad también puede ser considerada como un estado de mayor producción de estrógenos, en la cual la tasa se correlaciona significativamente con el peso corporal y la cantidad de grasa corporal. (21)

La reducción de las concentraciones de SHBG a su vez puede conducir a una mayor exposición de los tejidos diana a los estrógenos libres. Además, la obesidad se asocia

con una disminución en la formación de los metabolitos inactivos 17 β -estradiol, que carecen prácticamente de actividad estrogénica periférica y una mayor producción de sulfato de estrona, un reservorio importante de los estrógenos activos. En conjunto, estas alteraciones conducen como resultado final a un aumento de la relación activa con los estrógenos inactivos. Sin embargo, a pesar de estos cambios, los niveles de estrógenos en sangre suelen ser normales o ligeramente elevados en las mujeres obesas, tanto premenopáusicas y posmenopáusicas. Este hallazgo puede ser atribuido a la capacidad de la grasa corporal ampliada para actuar como un almacenamiento del exceso de los estrógenos formados, contribuyendo de esta manera a mantener los niveles normales de hormonas circulantes. Además, no hay diferencias sistemáticas en los niveles de estrógenos en sangre en mujeres con fenotipos deferentes de obesidad, aunque las tasas de producción de estrógenos han demostrado ser particularmente mayor en mujeres con obesidad periférica. (21)

La dicotomía de la distribución de la grasa en función del sexo se encuentra bajo el control (entre otras hormonas) de andrógenos y estrógenos. En el tejido adiposo de la mujer, los receptores de andrógenos parecen tener las mismas características que los que se encuentran en el tejido adiposo masculino. Sin embargo, los estrógenos disminuyen la densidad de estos receptores (mientras que la testosterona regula al alza), y éste puede ser el mecanismo mediante el cual los estrógenos protegen el tejido adiposo de los efectos de los andrógenos. (21)

Además, los receptores de estrógenos se expresan en el tejido adiposo humano y muestran una variación regional de la densidad, aunque esto no ha sido claramente establecido la cantidad de estos receptores que parecen ser de importancia fisiológica. (21)

II.V.IV Nuliparidad

La protección observada por la multiparidad, así como para el uso de anticonceptivos orales y el más corto tiempo de vida menstrual podría ser explicada por la supresión de los ciclos menstruales. Durante la fase folicular del ciclo menstrual (de mujeres que no toman anticonceptivos orales), la liberación de estrógeno sola (sin progesterona) aumentan la actividad mitótica de las células endometriales. Por el contrario, las mujeres que toman anticonceptivos orales están generalmente expuestas a progestágenos combinados con estrógenos a lo largo de su ciclo menstrual, y se han observado menores concentraciones de estrógenos endógeno en usuarias de anticonceptivos orales postmenopáusicas, en comparación con las que no utilizan

anticonceptivos orales. Durante el embarazo, la intensa producción placentaria de progestágenos compensa el aumento de los estrógenos. Por lo tanto, un lapso más corto menstrual y / o sucesivos embarazos implican una exposición menor a los estrógenos sin oposición de la progesterona, una baja actividad mitótica de las células del endometrio y una disminución en el riesgo de cáncer endometrial. Las células precancerosas también puede ser removidas mecánicamente por la exfoliación durante el parto, sin embargo, este mecanismo se limita a las mujeres que tienen un parto vaginal en comparación con un parto por cesárea. Por otra parte, la eliminación mecánica de las lesiones premalignas puede ocurrir durante la involución uterina. También hay una sugerencia de un efecto de inmunidad durante la gestación; los sueros de las mujeres que han tenido hijos comúnmente reconocieron los antígenos del tumor endometrial, mientras que los sueros de las mujeres nulíparas no los reconocieron. Si el sistema inmune está involucrado, luego de un embarazo a una edad tardía puede actuar como un refuerzo de la vacuna contra el cáncer de endometrio. (22, 23)

En estudios que incluyeron países en desarrollo, donde la duración de la lactancia es mayor, se observó una disminución en el riesgo de cáncer de endometrio en aquellas con una duración de la lactancia materna durante más tiempo. (24)

Los estudios muestran que después de un embarazo, las mujeres que han tenido hijos tienen niveles más bajos de estrógenos que las mujeres nulíparas, por lo tanto un embarazo a una edad más avanzada puede proteger contra el cáncer mediante una mayor disminución de los niveles de estrógenos en las mujeres que se acercan a la menopausia. (22, 23)

II.V.V Ciclos anovulatorios

La hiperplasia endometrial es una posible consecuencia de la anovulación crónica y se clasifica como "simple" o "compleja" en función de su patrón arquitectónico y como "con" o "sin" atipia nuclear. La presencia de atipia aumenta significativamente el riesgo de la presencia actual o futura ocurrencia de tumores malignos, mientras que las lesiones sin atipia son similares al endometrio proliferativo exagerado. Las lesiones sin atipia deben disminuir con el curetaje o con el tratamiento con progestina y tienen poco riesgo de progresión a adenocarcinoma. En cambio, cuando la atipia está presente, el endometrio puede ser resistente al curetaje o al tratamiento con progestina y pueden tener un riesgo significativo de progresión a adenocarcinoma. Lesiones atípicas son "precancerosas" y se distinguen del cáncer por la falta de invasión del estroma. (7)

El mayor riesgo asociado con la menarquia precoz y / o menopausia tardía por lo tanto, ha sido atribuida a una vida de exposición más larga a los estrógenos endógenos. Por otra parte, la deficiencia de progesterona asociada a ciclos anovulatorios que son más comunes durante la vida reproductiva al principio y al final también pueden contribuir al riesgo de cáncer endometrial. También es posible que el inicio precoz versus tardía de la menstruación está relacionado con diferentes perfiles hormonales en la vida adulta, tales como altos niveles de estradiol o de bajo de la globulina transportadora de hormonas sexuales circulante. (22)

II.V.VI Efectos del tamoxifeno en el endometrio

Fue aprobado para la prevención del cáncer de mama en octubre de 1998. Sin embargo, la experiencia reciente sugiere un aumento en la incidencia de la hiperplasia glandular, pólipos endometriales y de carcinoma de endometrio, incluso en pacientes tratados con tamoxifeno, probablemente como resultado del efecto sobre el endometrio como un estrógeno. Como resultado de esta asociación, el sangrado posmenopáusico (PMB) en estos pacientes se atribuye a la proliferación benigna de endometrio debido al tamoxifeno y puede contribuir a un intento menos agresivo al establecerse el diagnóstico. (25, 26, 27) La hemorragia uterina disfuncional en una mujer con antecedentes de carcinoma de mama puede ser causada por: atrofia endometrial postmenopáusica, proliferación endometrial, hiperplasia endometrial, carcinoma de endometrio, el efecto del tamoxifeno en el endometrio, metástasis uterina de carcinoma de mama, metástasis uterina de otro carcinoma. (27) Killackey et al. Informaron por primera vez una asociación entre TAM y los carcinomas de endometrio en tres pacientes. Desde entonces, muchos más han sido reportados, y la asociación entre TAM y los carcinomas de endometrio han sido abordados. El riesgo relativo de carcinoma endometrial como resultado de administración de TAM ha sido informado por el Centro Nacional de Cirugía Adyuvante de mama y del Intestino (NSABP) y la colaboración del Grupo Británico de Ensayos Clínicos de Cáncer de Mama (EBCTCG). Hay varios informes de los estudios clínico-patológicos de TAM-asociados carcinomas de endometrio. (28) Muchos informes indican que el tamoxifeno (TAM) se asocia con la carcinogénesis, y es uno de los factores de riesgo para el desarrollo de carcinomas de endometrio. TAM es un tipo de modulador selectivo del receptor de estrógeno (SERM) que todavía se utiliza ampliamente para el tratamiento adyuvante del cáncer de mama. A pesar de TAM es un anti-estrógeno, también tiene un débil efecto estrogénico sobre el endometrio, y su administración a largo plazo puede inducir carcinomas de

endometrio. Sin embargo, los mecanismos exactos de la carcinogenicidad de la TAM en las células endometriales siguen siendo objeto de debate. (25, 26, 28).

II.VI HIPERPLASIA ENDOMETRIAL

II.VI.I Generalidades

La principal manifestación clínica de la hiperplasia endometrial es la hemorragia uterina anormal, y aproximadamente en un 15% de pacientes con historia de hemorragia uterina anormal. La relación de la hiperplasia endometrial y el adenocarcinoma de endometrio ha quedado demostrada: la mayoría de los adenocarcinomas tienen hiperplasia de endometrio previas entre un 33 y 75% de los casos (9).

La hiperplasia endometrial representa un espectro de alteraciones morfológicas de las glándulas y estroma endometriales que varía entre un estado fisiológico exagerado hasta *carcinoma in situ*; la hiperplasia endometrial de importancia clínica suele evolucionar sobre un endometrio proliferativo, por estimulación prolongada de estrógenos en ausencia de influencia de progestágenos, pudiendo producir hemorragia uterina anormal, acompañarse de tumores ováricos productores de estrógenos, deberse a terapia hormonal y preceder al cáncer endometrial. (1)

La persistente estimulación estrogénica y/o mayor sensibilidad del endometrio a dicha hormona puede producir histopatológicamente una evolución de la hiperplasia a una hiperplasia focal quística sin atipia, que puede avanzar a una hiperplasia proliferativa adenomatosa (compleja, sin atipia). El término hiperplasia atípica se refiere a la atipia citológica y puede ser clasificada como simple o compleja (adenomatosa), según la estructura glandular correspondiente. (1)

El riesgo de que la hiperplasia endometrial progrese hasta carcinoma se relaciona con la presencia y gravedad de las atipias citológicas: 1% en mujeres con hiperplasia simple, 3% en aquellas con hiperplasia adenomatosa sin atipia, 8% con hiperplasia simple con atipia y 29% si presenta hiperplasia adenomatosa atípica. En consecuencia, considerándose la hiperplasia endometrial un estado precursor al carcinoma endometrial y siendo los factores de riesgo muy similares (obesidad, Infertilidad, nuliparidad, historia familiar de carcinoma endometrial, diabetes, hipertensión arterial, historia de cáncer de colon), debemos estar alertas en realizar un

diagnóstico precoz en nuestras pacientes, en edad reproductiva o en posmenopáusicas, tanto con hemorragia uterina anormal como en ausencia de esta, sobretodo en las mujeres con los antecedentes clínicos descritos. (1,9)

II.VI.II Clasificaciones de hiperplasia endometrial

En la actualidad son conocidas más de veinte clasificaciones de hiperplasia endometrial que intentan evaluar y establecer una correspondencia entre la morfología de la lesión y su capacidad de progresión. La Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso inicialmente clasificarlas en hiperplasia glandular quística, adenomatosa y atípica, pero en 1992 la International Society of Gynecological Pathologist y el comité de tumores endometriales de la OMS, deciden adoptar la clasificación de hiperplasia simple, compleja y atípica, con base en la apariencia, aglomeración y la presencia de atipia en el epitelio glandular, como originalmente fue definida por Kurman y cols, en 1985. (9)

La simple (también conocida como hiperplasia quística o leve) es una lesión proliferativa que se caracteriza por cambios arquitectónicos en las glándulas de diversos tamaños, con mínimos cambios en la complejidad y densidad glandular y abundante estroma entre las mismas. El epitelio superficial es pseudoestratificado con ocasionales figuras mitóticas y ausencia de atipia nuclear. La hiperplasia endometrial compleja es también una lesión proliferativa, en la cual se exhibe un incremento en el número y tamaño de las glándulas endometriales, que lucen apiñadas de forma irregular y con mínimo estroma interpuesto adoptando una morfología característica conocida como patrón de "espalda contra espalda". (9)

Basándose en las características citológicas, las hiperplasias anteriormente descritas, se subclasifican de una manera mucho más simple: hiperplasia con o sin atipia. Dicha atipia citológica está caracterizada por un aumento en la estratificación con dipolaridad celular, núcleos hipercromáticos, nucléolo prominente, cromatina de aspecto grumoso e incremento de la razón núcleo/citoplasma. La presencia de atipia celular es el factor pronóstico más importante para la progresión a carcinoma endometrial. En un estudio, se encontró que el 23% de las pacientes con hiperplasias atípicas desarrollan adenocarcinoma de endometrio en un promedio de 4 años posterior al diagnóstico de la lesión precursora, mientras que solo el 2% de lesiones sin atipia progresan en un periodo estimado de 13,4 años. (9)

La hiperplasia endometrial atípica es una entidad histopatológica que entraña dificultades diagnósticas y terapéuticas, dada la frecuencia con que las pacientes con ese diagnóstico presentan finalmente adenocarcinoma de endometrio en la pieza de histerectomía. Consecuentemente un grupo de expertos que participaron en 1999 en un estudio multicéntrico europeo para el análisis de 56 muestras de endometrio, planteó la escasa reproducibilidad intra e interobservador en el diagnóstico de la hiperplasia endometrial con esta clasificación consiguiendo mejores resultados cuando se agrupaban en tres lesiones: endometrio cíclico (proliferativo, secretor y otros) hiperplasia y neoplasia endometrial (incluye hiperplasia atípica y el adenocarcinoma endometrial bien diferenciado). (9)

Posteriormente el Endometrial Collaborative Group propuso otra clasificación: hiperplasia, neoplasia intraepitelial endometrial (NIE) y adenocarcinoma, que ha demostrado mejores resultados en porcentajes de reproducibilidad que la clasificación de la OMS. (9)

Dadas las dificultades existentes para la categorización de la hiperplasia endometrial atípica o el adenocarcinoma, algunos autores han creado el concepto de neoplasia endometrial intraepitelial, que clasifica aparentemente de manera más eficaz a las pacientes con riesgo alto y bajo de cáncer y con mejor reproducibilidad que la hiperplasia endometrial atípica. Sin embargo, la OMS aún mantiene la clasificación con base en la histopatología de presencia o no de atipia celular, que se resume en la Tabla I. Dicha clasificación es la que actualmente la mayoría de patólogos aún consideran describiendo estas lesiones intraepiteliales dentro del grupo de las hiperplasias atípicas. (9)

TABLA I

CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA DE LA HIPERPLASIA ENDOMETRIAL (9)

Hiperplasia endometrial sin atipia (Bajo Grado)	Simple Compleja
Hiperplasia endometrial con atipia (Alto Grado)	Simple Compleja

II.VI.III Diagnóstico de hiperplasia endometrial

La ultrasonografía transvaginal (USTV) –por su sencillez, inocuidad, bajo costo y alta sensibilidad para detectar patología endometrial– ha ocupado un lugar preponderante en el estudio de la mujer ginecópata. El grosor endometrial en la mujer en edad reproductiva va cambiando desde una imagen trilaminar que llega a 9 o 10 mm en el final de la fase folicular hasta una imagen refringente con límite superior normal de 15 mm, mientras que, en la posmenopáusica, un grosor endometrial <5 mm no tiene mayor relación con patología endometrial. No obstante, para Fleischer A y col la ultrasonografía transvaginal (USTV) puede no ser un procedimiento de despistaje efectivo para la detección de anomalías endometriales en mujeres posmenopáusicas asintomáticas no tratadas. Para Tsuda H y col, el grosor endometrial en la posmenopáusica es normal hasta 4 mm en los primeros 5 años de la posmenopausia y hasta 3 mm para aquellas con más de 5 años, por USTV. Dentro de las debilidades de la USTV, se ha informado que es subóptima para el diagnóstico de miomas submucosos y, comparada con la hidrosonografía e histeroscopia, la USTV tiene una tasa más alta de falsos negativos para diagnosticar patología intrauterina. Para Gupta y col, en un metaanálisis concluyen que un grosor endometrial < 5 mm descarta patología endometrial con buena certeza, en posmenopáusicas. (1)

Según Archer y col, la biopsia endometrial no está justificada para el despistaje endometrial en mujeres asintomáticas. Por su bajo costo, utilidad y ausencia de complicaciones, la USTV es el primer paso para la evaluación diagnóstica de mujeres con hemorragia uterina anormal posmenopáusica, antes que la biopsia endometrial en el consultorio. (1)

II.VI.IV Tratamiento de la hiperplasia endometrial

La elección del tratamiento de pacientes con hiperplasia endometrial depende de: edad, atipia citológica, deseo de embarazo, y riesgo quirúrgico. La hiperplasia endometrial sin atipia reacciona adecuadamente a las progestinas. Sin embargo, las mujeres con hiperplasia con atipia deben tratarse con histerectomía, salvo que otros factores contraindiquen la cirugía. En mujeres con diagnóstico de hiperplasia no atípica el tratamiento conservador con gestágenos suele ser muy eficaz. En mujeres jóvenes que optan por la anticoncepción son eficaces los anticonceptivos hormonales orales con estrógeno y progestágeno. Se han propuesto diversas pautas de tratamiento con gestágenos: AMP 10-20 mg, por vía oral, durante 10 a 14 días al mes. AMP 10-20 mg al día, por vía oral, de manera continua. Acetato de megestrol a la

dosis de 20 mg al día, por vía oral, durante 10 a 14 días del mes. En los tratamientos farmacológicos conservadores deben repetirse los estudios de ultrasonido, histeroscopia y biopsia a los tres y seis meses. En pacientes jóvenes (menores de 40 años de edad) con hiperplasia atípica y deseo de preservar el útero se acepta el tratamiento conservador de forma prolongada. En este caso, la dosis de acetato de megestrol es de 40 a 80 mg al día, por vía oral, de forma continua y con estricto seguimiento endometrial. En caso de persistencia o recidiva, el tratamiento deberá ser quirúrgico, con histerectomía. (29, 30)

III. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

- Determinar la frecuencia de factores de riesgo a hiperplasia endometrial en pacientes mayores de 35 años con presunción de hemorragia uterina disfuncional que asistan a la consulta externa de Ginecología del Hospital Roosevelt.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Determinar los tipos de hiperplasia endometrial por biopsia en pacientes mayores de 35 años con presunción de hemorragia uterina disfuncional con factores de riesgo para cáncer de endometrio
- Estimar la incidencia de los tipos de hiperplasia endometrial en pacientes mayores de 35 años con presunción de hemorragia uterina disfuncional con factores de riesgo para cáncer de endometrio
- Indicar el tratamiento de acuerdo a los tipos de hiperplasia endometrial en pacientes mayores de 35 años con presunción de hemorragia uterina disfuncional con factores de riesgo para cáncer de endometrio
- Determinar la frecuencia de los siguientes factores de riesgo a hiperplasia endometrial en pacientes mayores de 35 años con presunción de hemorragia uterina disfuncional: Ciclos anovulatorios crónicos, obesidad, nuliparidad, edad > 35 años, Diabetes Mellitus, terapia con Tamoxifeno, Hipertensión arterial crónica, grosor endometrial por USG

IV. MATERIAL Y METODOS

IV.I TIPO Y DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

Estudio observacional descriptivo

IV.II UNIDAD DE ANÁLISIS

- Unidad Primaria de Muestreo: Todas las pacientes mayores de 35 años con presunción de hemorragia uterina disfuncional que asistieron a consulta externa de Ginecología del Hospital Roosevelt.
- Unidad de Análisis: Pacientes mayores de 35 años que asistieron a consulta externa de Ginecología del Hospital Roosevelt con diagnóstico presuntivo de hemorragia uterina disfuncional que tengan los siguientes factores de riesgos para cáncer de endometrio: Ciclos anovulatorios crónico, obesidad, nuliparidad, edad > 35 años, Diabetes Mellitus, terapia con Tamoxifeno, Hipertensión arterial crónica y grosor endometrial por USG
- Unidad de Información: Todas las pacientes mayores de 35 años con presunción de hemorragia uterina disfuncional que tengan los siguientes factores de riesgos para cáncer de endometrio: Ciclos anovulatorios crónico, obesidad, nuliparidad, edad > 35 años, diabetes Mellitus, terapia con Tamoxifeno, Hipertensión arterial crónica y grosor endometrial por USG, que asistieron a consulta externa de Ginecología del Hospital Roosevelt.

IV.III POBLACIÓN Y MUESTRA

- Universo: Todas las pacientes mayores de 35 años que asistieron a consulta externa de Ginecología del Hospital Roosevelt por lo que no se tomó muestra.

IV.IV SELECCIÓN DE LOS SUJETOS A ESTUDIO

Pacientes mayores de 35 años que asistieron a consulta externa de Ginecología del Hospital Roosevelt con diagnóstico presuntivo de hemorragia uterina disfuncional.

IV.V DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDIDA
Edad mayor de 35 años	Persona que desde su nacimiento hasta el día de hoy tengas mas de 35 años de edad	Dato obtenido de la paciente que tenga mas de 35 años	Cualitativa	Nominal	SI/NO
Nuliparidad	Mujer que no ha parido ningún feto viable	Dato obtenido de la paciente que indique no haber tenido ningún parto vía vaginal o cesárea	Cualitativa	Nominal	SI/NO
Ciclos anovulatorios crónicos	Ciclos menstruales mayores de 35 días asociado a hemorragia que dura mas de 7 días	Dato obtenido de la paciente que indique tener ciclos menstruales mayores de 35 días y la hemorragia sea mayor de 7 días	Cualitativa	Nominal	SI/NO
Obesidad	Un IMC igual o superior a 30 determina obesidad.	Dato obtenido al calcular el IMC: dividiendo el peso de la persona en kilos por el cuadrado de su talla en metros (kg/m^2) tenido como resultado igual o mayor de 30	Cualitativa	Nominal	SI/NO

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDIDA
Diabetes Mellitus	Glicemia (en cualquier momento) \geq 200 mg/dl, asociada a síntomas clásicos (poliuria, polidipsia, baja de peso)	Dato obtenido al realizar glucómetro obteniendo como resultado de igual o mayor de 200 mg/dl	Cualitativa	Nominal	SI/NO
Terapia con Tamoxifeno	Medicamento que se utiliza interfiriendo con la actividad del estrógeno para beneficio de la paciente proscrita por algún medico	Dato obtenido de la paciente que indique utilizar Tamoxifeno	Cualitativa	Nominal	SI/NO
Hipertensión arterial crónica	Antecedente de tener una Presión arterial de 140/90 con tratamiento o sin tratamiento	Dato obtenido de la paciente que indique tomar tratamiento para Hipertensión arterial	Cualitativa	Nominal	SI/NO
Hiperplasia endometrial	Medida ultrasonografica de endometrio	Medida de endometrio obtenida de USG pélvico transvaginal \geq 12mm	Cualitativa	Nominal	SI/NO

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDIDA
Diagnóstico de hiperplasia endometrial por biopsia	La hiperplasia endometrial representa un espectro de alteraciones morfológicas de las glándulas y estroma endometriales que varía entre un estado fisiológico exagerado hasta carcinoma in situ.	Resultado histopatológico de la hiperplasia endometrial según la clasificación de la OMS, obtenida por medio de biopsia de endometrio.	Cualitativa	Ordinal	1. Hiperplasia endometrial sin atipia simple 2. Hiperplasia endometrial sin atipia compleja 3. Hiperplasia endometrial con atipia simple 4. Hiperplasia endometrial con atipia compleja
Tratamiento en base a los tipos de hiperplasia endometrial	Medidas medicas o quirúrgicas para mejorar o resolver la hiperplasia endometrial	Uso de progestágenos o tratamiento quirúrgico de acuerdo si la hiperplasia endometrial es atípica o sin atipia.	Cualitativa	Ordinal	Ver esquema de manejo de hiperplasia endometrial

IV.VI TÉCNICAS, PROCEDIMIENTOS E INSTRUMENTOS

IV.VI.I Técnicas y procedimientos

La técnica consistió en la encuesta estructurada en base a factores de riesgo para cáncer de endometrio, que se hizo a todas las pacientes mayores de 35 años que asistieron a la consulta externa de Ginecología con presunción de hemorragia uterina disfuncional.

Primero se pasó a la paciente con la menor cantidad de ropa, sin zapatos mediante una bascula calibrada tipo romana que se encuentra en la consulta externa de Ginecología, obteniendo el peso en kilogramos. Posteriormente se midió la estatura en

metros mediante el tallimetro que contiene la balanza, pidiéndole a la paciente que coloque ambos pies juntos, alineando talones, espalda y cabeza al tallimetro, todo esto se anotó, para determinar por medio de una calculadora electrónica el IMC por medio de la siguiente formula: (kg/m^2) . Luego se puncionó dedo anular con lanceta previa asepsia y antisepsia con alcohol, vertiendo la gota de sangre en una tira ya colocada en el glucómetro ACU/CHECK, dicho resultado se expresó en mg/dl, anotándolo en la encuesta. Posteriormente se refirió a paciente con orden de USG pélvico transvaginal a la clinica de ultrasonografía de la consulta externa de Ginecología para evaluar grosor endometrial. Luego se colocó paciente en litotomía haciendo asepsia y antisepsia en área de genitales externos, luego colocó espéculo en vagina y posteriormente se tomó biopsia de endometrio con la pinza de Novak. Dicha biopsia se colocó dentro de un frasco con formol, la cual se llevó al área de patología para ser procesada. Posteriormente al tener resultado de patología se citó a paciente nuevamente para proporcionar el tratamiento de acuerdo el resultado histopatológico de la hiperplasia endometrial según la clasificación de la OMS a cada paciente.

IV.VI.II Instrumentos

Los instrumentos a utilizar serán:

- Encuesta estructurada realizada por el equipo de investigación. (ver anexo)
- Balanza tipo romana
- Tallimetro
- Glucómetro ACU/CHECK y tiras de glucómetro
- Lancetas
- Alcohol al 70%
- Algodón
- Ultrasonografía transvaginal
- Espéculo
- Hibitane
- Gasas
- Pinza de Novak
- Frasco con formol

IV.VII PLAN DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

IV.VII.I Plan de Procesamiento

Se creó una base de datos en Excel en la cual se incluirán las siguientes variables:

- Edad mayor de 35 años
- Nuliparidad
- Ciclos anovulatorios
- Obesidad
- Diabetes Mellitus
- Terapia con Tamoxifeno
- Hipertensión arterial crónica
- Grosor endometrial por USG pélvico transvaginal
- Diagnóstico de hiperplasia endometrial por biopsia
- Tratamiento en base a los tipos de hiperplasia endometrial

IV.VII.II Plan de Análisis

Se determinó los factores de riesgo para cáncer de endometrio y los tipos de hiperplasia endometrial según la clasificación de la OMS en base a la frecuencia relativa.

La frecuencia relativa es el cociente entre la frecuencia absoluta de un determinado valor y el número total de datos.

Se puede expresar en tantos por ciento y se representa por n_i .

$$n_i = \frac{f_i}{N}$$

Se utilizó la incidencia para cada tipo de hiperplasia endometrial según la clasificación de la OMS y se calcula de la siguiente manera:

Incidencia= número total de casos nuevos al momento t (x 10n)

total de la población en el momento t

IV.VIII ALCANCES Y LÍMITES DE LA INVESTIGACIÓN

IV.VIII.I Alcances

El estudio se realizó con el total de todas las pacientes mayores de 35 años que asistan a la consulta externa de Ginecología del Hospital Roosevelt en el período de enero a diciembre del 2012 y a las que se les diagnosticó presuntivamente hemorragia uterina disfuncional.

IV.VIII.II Límites

El estudio no se realizó a nivel nacional, únicamente en la consulta externa de Ginecología del Hospital Roosevelt en el período de enero a diciembre del 2012. Y fue un estudio únicamente descriptivo y no se asoció variables entre sí.

IV.IX ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN

Esta investigación tuvo como finalidad de describir los factores de riesgo para cáncer de endometrio asociados presentes en pacientes con presunción de hemorragia uterina disfuncional en las pacientes mayores de 35 años que asistieron a la consulta externa de Ginecología del Hospital Roosevelt, durante enero del 2012 a diciembre del 2012. Para llevar a cabo el estudio se realizó una entrevista estructurada, se midió peso y talla para determinar IMC, se tomó un GMT al azar, se realizó USG pélvico transvaginal para evaluar grosor endometrial, biopsia endometrial para determinar el tipo de hiperplasia endometrial según clasificación de la OMS y de acuerdo al tipo histológico se dió el tratamiento adecuado. Toda la información se analizó y presentó a la Jefatura del Departamento de Gineco-Obstetrica y al área de investigación de la Universidad de San Carlos de Guatemala para dar a conocer la situación real de dicha enfermedad entre las pacientes que asistieron a la consulta externa de Ginecología del Hospital Roosevelt y así poder implementar planes de acción para la prevención y tratamiento de la misma.

Categoría II (con riesgo mínimo): Se llevó acabo una entrevista estructurada, a todas las pacientes mayores de 35 años que asistieron a la consulta externa de Ginecología del Hospital Roosevelt con diagnóstico presuntivo de hemorragia uterina disfuncional durante enero del 2012 a diciembre del 2012. Se midió peso y talla para determinar IMC, se tomó un GMT al azar, se realizó USG pélvico transvaginal para evaluar grosor endometrial, biopsia endometrial para determinar el tipo de hiperplasia endometrial según clasificación de la OMS y de acuerdo al tipo histológico se dió el tratamiento adecuado.

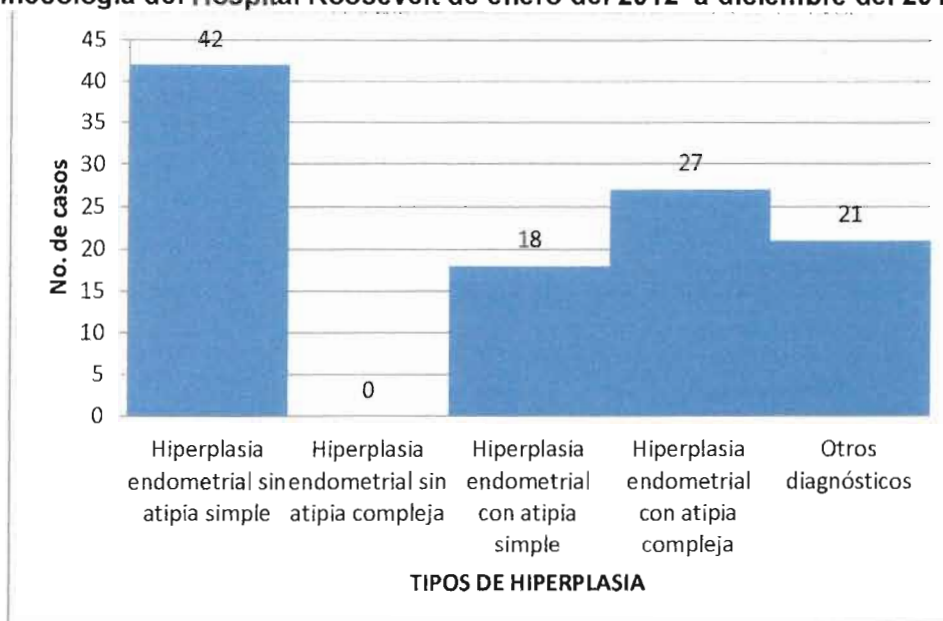
V. RESULTADOS

Durante el periodo comprendido entre enero a diciembre del año 2012, se realizó un estudio en el que se determinó la frecuencia de factores de riesgo a hiperplasia endometrial en pacientes mayores de 35 años con presunción de hemorragia uterina disfuncional que asistan a la consulta externa de Ginecología del Hospital Roosevelt. Además se estimó la incidencia de los tipos de hiperplasia endometrial en pacientes mayores de 35 años con presunción de hemorragia uterina disfuncional con factores de riesgo para cáncer de endometrio. Y se determinó la frecuencia de los siguientes factores de riesgo a hiperplasia endometrial en pacientes mayores de 35 años con presunción de hemorragia uterina disfuncional: Ciclos anovulatorios crónicos, obesidad, nuliparidad, edad > 35 años, Diabetes Mellitus, terapia con Tamoxifeno, Hipertensión arterial crónica, grosor endometrial por USG.

La población de estudio fue todas las pacientes mayores de 35 años con presunción de hemorragia uterina disfuncional que asistieron a consulta externa de Ginecología del Hospital Roosevelt de enero 2012 a diciembre 2012. Se realizó una entrevista estructurada a las personas seleccionadas, obteniéndose los siguientes resultados.

GRAFICA NO. 5.1

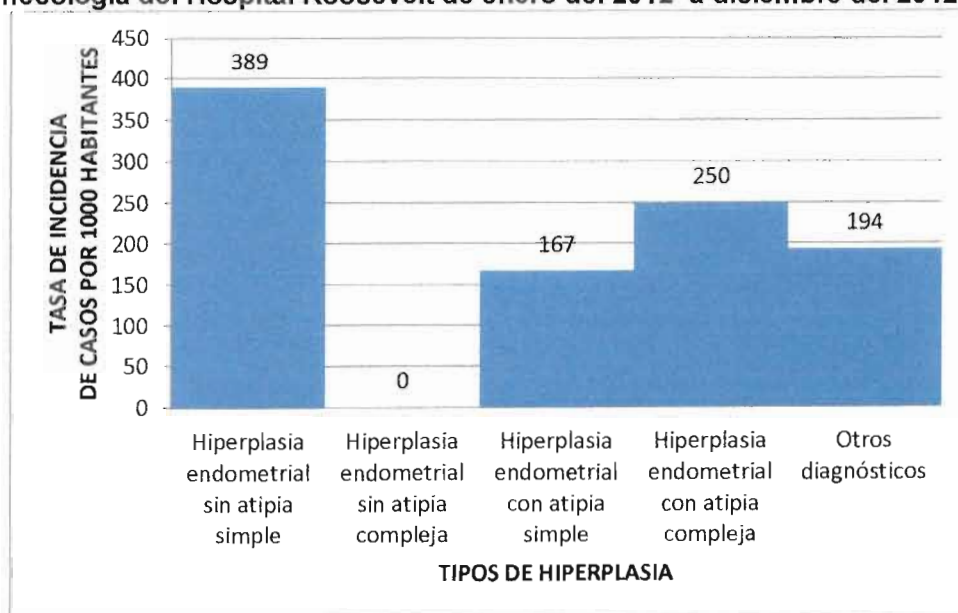
Diagnóstico de los tipos de hiperplasia endometrial en pacientes mayores de 35 años con presunción de hemorragia uterina disfuncional en la consulta externa de Ginecología del Hospital Roosevelt de enero del 2012 a diciembre del 2012



Fuente: Boleta de recolección de datos

GRAFICA. 5.2

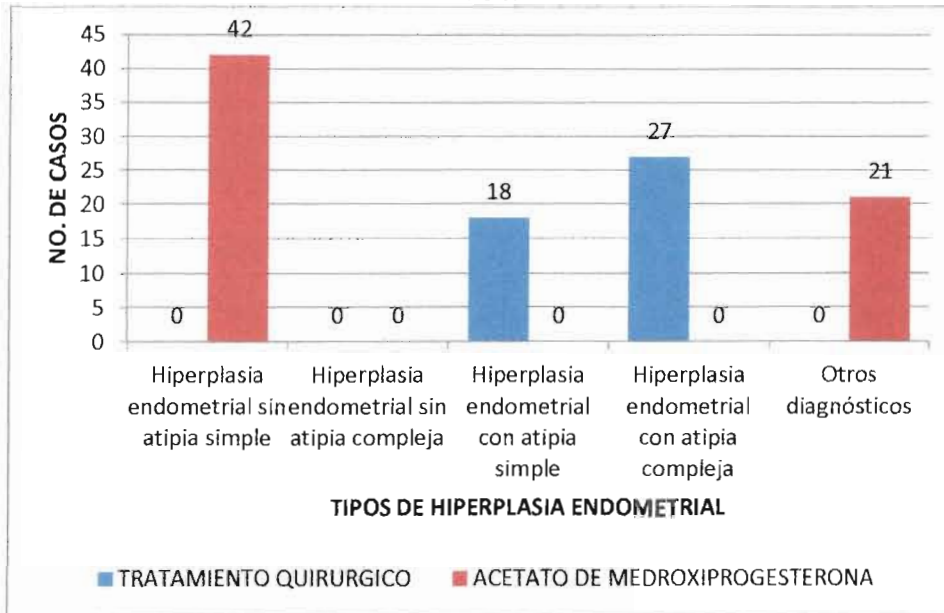
Incidencia de los tipos de hiperplasia endometrial en pacientes mayores de 35 años con presunción de hemorragia uterina disfuncional en la consulta externa de Ginecología del Hospital Roosevelt de enero del 2012 a diciembre del 2012



Fuente: Boleta de recolección de datos

GRAFICA NO. 5.3

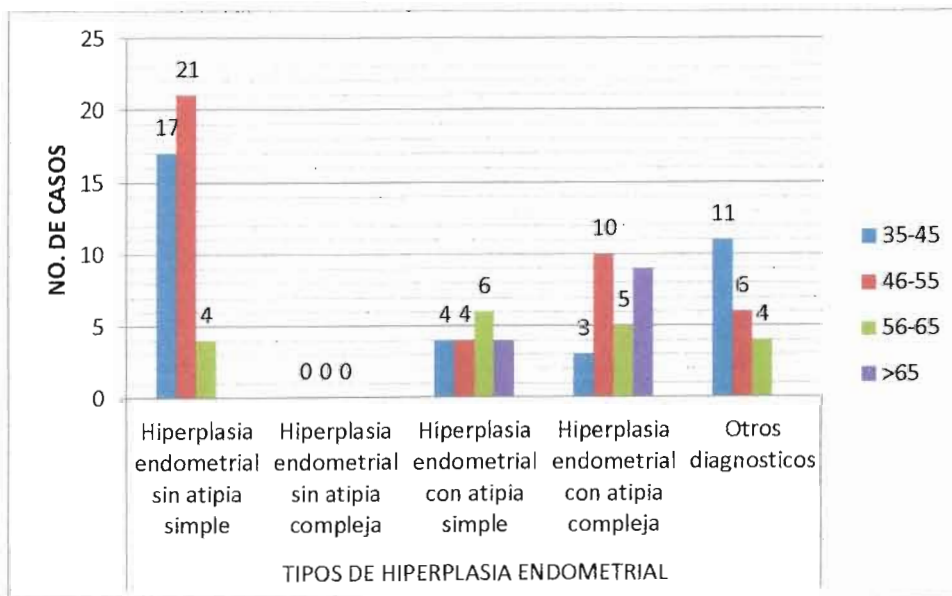
Tratamiento para los tipos de hiperplasia endometrial en pacientes mayores de 35 años con presunción de hemorragia uterina disfuncional en la consulta externa de Ginecología del Hospital Roosevelt de enero del 2012 a diciembre del 2012



Fuente: Boleta de recolección de datos

GRAFICA NO. 5.4

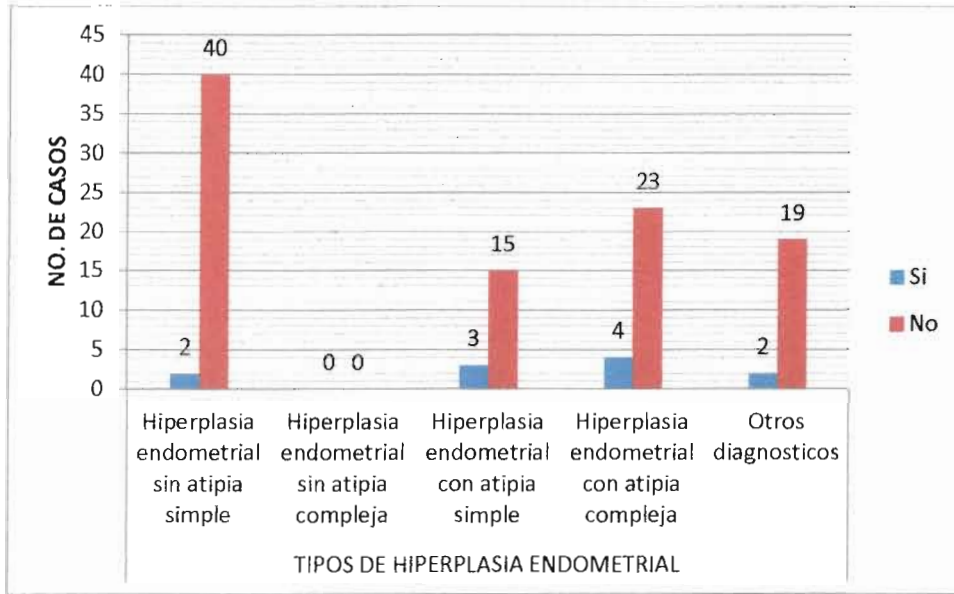
Edad mayor de 35 años como factor de riesgo para los tipos de hiperplasia endometrial en pacientes con presunción de hemorragia uterina disfuncional en la consulta externa de Ginecología del Hospital Roosevelt de enero del 2012 a diciembre del 2012



Fuente: Boleta de recolección de datos

GRAFICA NO. 5.5

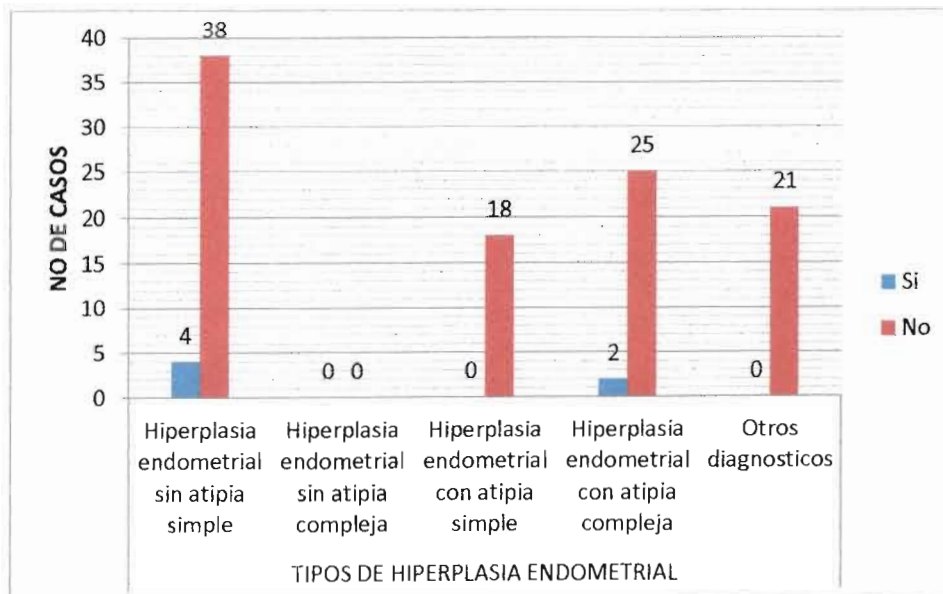
Ciclos anovulatorios crónicos como factor de riesgo para los tipos de hiperplasia endometrial en pacientes con presunción de hemorragia uterina disfuncional en la consulta externa de Ginecología del Hospital Roosevelt de enero del 2012 a diciembre del 2012



Fuente: Boleta de recolección de datos

GRAFICA NO. 5.6

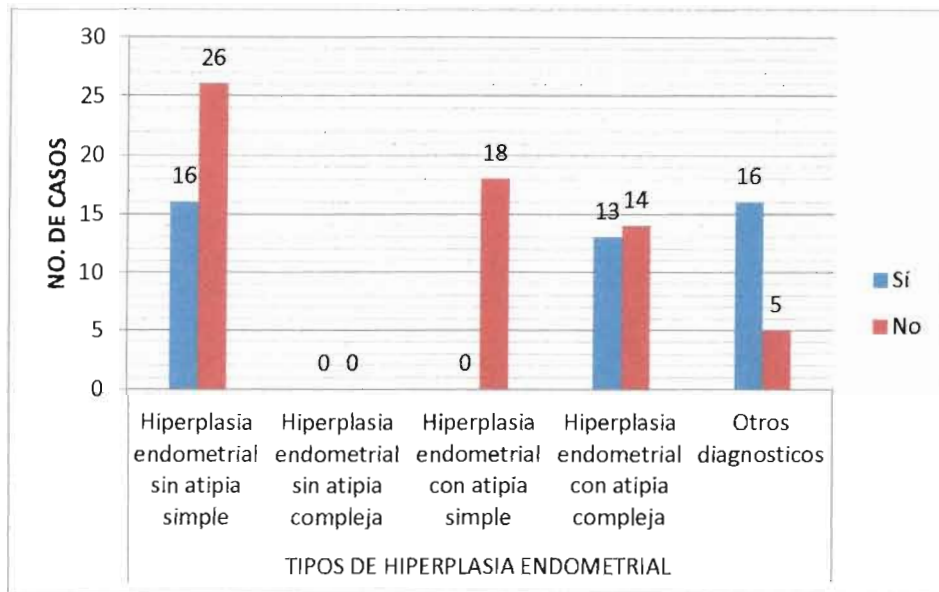
Nuliparidad como factor de riesgo para los tipos de hiperplasia endometrial en pacientes con presunción de hemorragia uterina disfuncional en la consulta externa de Ginecología del Hospital Roosevelt de enero del 2012 a diciembre del 2012



Fuente: Boleta de recolección de datos

GRAFICA NO. 5.7

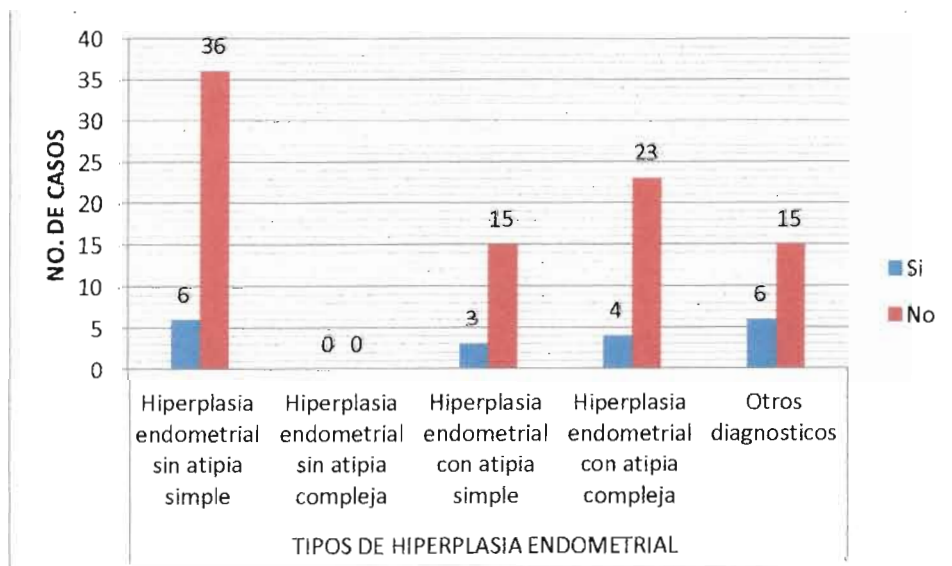
Obesidad como factor de riesgo para los tipos de hiperplasia endometrial en pacientes con presunción de hemorragia uterina disfuncional en la consulta externa de Ginecología del Hospital Roosevelt de enero del 2012 a diciembre del 2012



Fuente: Boleta de recolección de datos

GRAFICA NO. 5.8

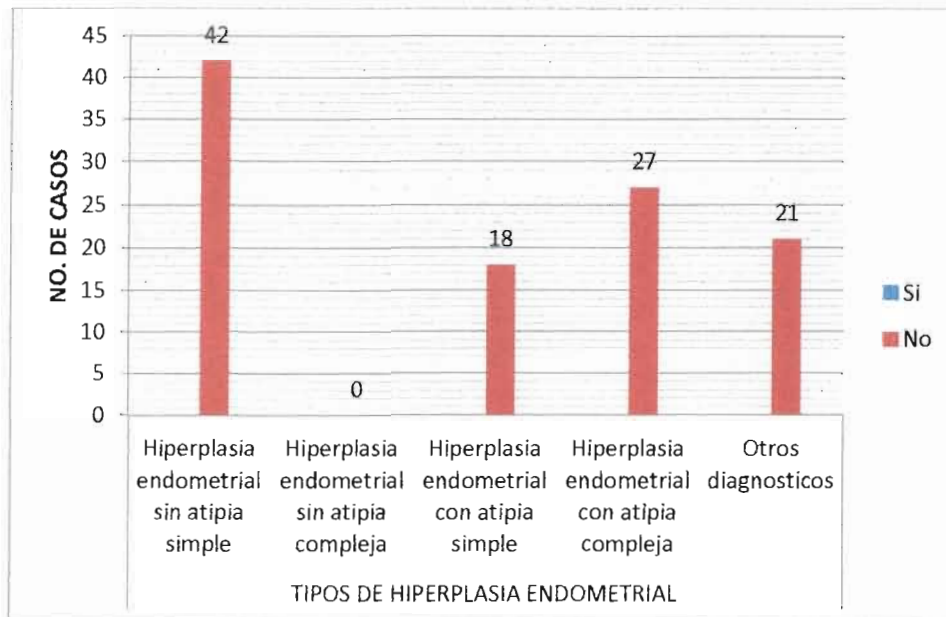
Diabetes Mellitus como factor de riesgo para los tipos de hiperplasia endometrial en pacientes con presunción de hemorragia uterina disfuncional en la consulta externa de Ginecología del Hospital Roosevelt de enero del 2012 a diciembre del 2012



Fuente: Boleta de recolección de datos

GRAFICA NO. 5.9

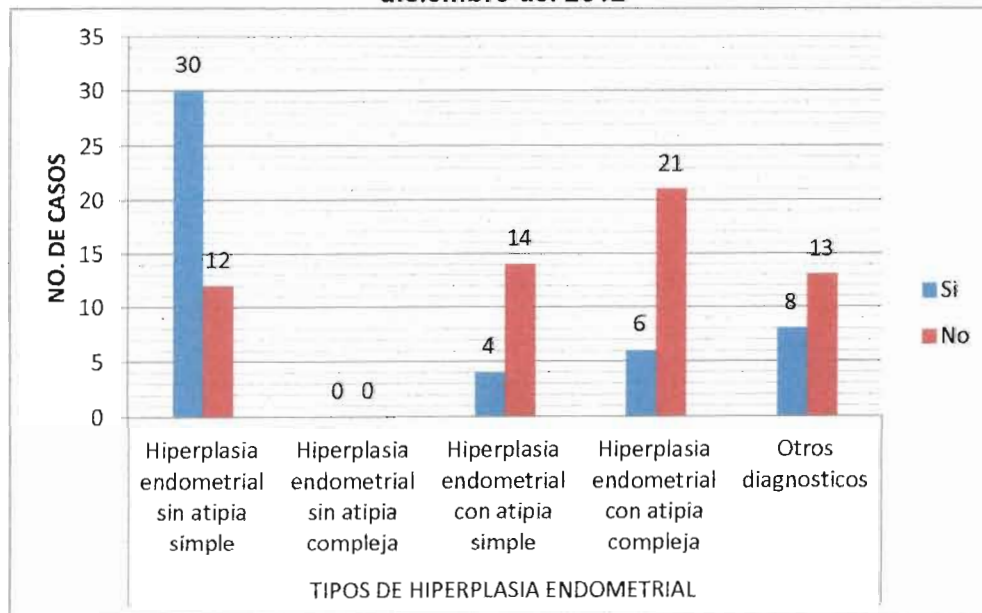
Terapia con tamoxifeno como factor de riesgo para los tipos de hiperplasia endometrial en pacientes con presunción de hemorragia uterina disfuncional en la consulta externa de Ginecología del Hospital Roosevelt de enero del 2012 a diciembre del 2012



Fuente: Boleta de recolección de datos

GRAFICA NO. 5.10

Hipertensión Arterial como factor de riesgo para los tipos de hiperplasia endometrial en pacientes con presunción de hemorragia uterina disfuncional en la consulta externa de Ginecología del Hospital Roosevelt de enero del 2012 a diciembre del 2012



Fuente: Boleta de recolección de datos

VI. DISCUSIÓN Y ANALISIS

La principal manifestación clínica de la hiperplasia endometrial es la hemorragia uterina anormal, y aproximadamente en un 15% de pacientes con historia de hemorragia uterina anormal (9), encontrando en este estudio que el 61% de las pacientes con hemorragia uterina disfuncional presentan algún tipo de hiperplasia endometrial.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso inicialmente clasificarlas en hiperplasia glandular quística, adenomatosa y atípica, pero en 1992 la International Society of Gynecological Pathologist y el comité de tumores endometriales de la OMS, deciden adoptar la clasificación de hiperplasia simple, compleja y atípica. En base a dicha clasificación se realizó este estudio encontrando que los tipos de hiperplasia endometrial diagnosticados por biopsia en pacientes mayores de 35 años con presunción de hemorragia uterina disfuncional con factores de riesgo para cáncer de endometrio fueron hiperplasia endometrial sin atipia simple, hiperplasia endometrial con atipia compleja e hiperplasia endometrial con atipia simple.

La hiperplasia endometrial de mayor incidencia en el presente estudio fue la hiperplasia endometrial sin atipia simple obteniendo 389 por 1000 habitantes, seguido de la hiperplasia endometrial con atipia compleja con 250 por 1000 habitantes y por último la hiperplasia endometrial con atipia simple con 167 por 1000 habitantes. Siendo esto datos importantes ya que la mayoría de los adenocarcinomas tienen hiperplasia de endometrio previo entre un 33 y 75% de los casos (9). Además que el riesgo de que la hiperplasia endometrial progrese hasta carcinoma se relaciona con la presencia y gravedad de las atipias citológicas: 1% en mujeres con hiperplasia simple, 3% en aquellas con hiperplasia adenomatosa sin atipia, 8% con hiperplasia simple con atipia y 29% si presenta hiperplasia adenomatosa atípica, por lo que el riesgo que progrese a carcinoma de endometrio en esta población del presente estudio es alta ya que la incidencia de hiperplasia endometrial con atipia es mayor que la hiperplasia endometrial sin atipia.

Según la literatura el tratamiento de elección en pacientes con hiperplasia endometrial depende de: edad, atipia citológica, deseo de embarazo, y riesgo quirúrgico. La hiperplasia endometrial sin atipia reacciona adecuadamente a las progestinas, por lo que se justificó el uso de acetato de medroxiprogesterona que se utilizó en los 42 casos que presentaron hiperplasia endometrial sin atipia simple en este estudio.

El tratamiento utilizado en las pacientes con hiperplasia endometrial con atipia tanto en la simple como en la compleja en el presente estudio fue el tratamiento quirúrgico lo que se demostró que en el departamento de Ginecología del Hospital Roosevelt se utiliza el tratamiento de elección según este tipo de hiperplasia ya que la hiperplasia endometrial atípica es una entidad histopatológica que entraña dificultades diagnósticas y terapéuticas, dada la frecuencia con que las pacientes con ese diagnóstico presentan finalmente adenocarcinoma de endometrio.

Los factores de riesgo a hiperplasia endometrial en pacientes mayores de 35 años con presunción de hemorragia uterina disfuncional que se estudiaron en este estudio fueron Ciclos anovulatorios crónicos, obesidad, nuliparidad, edad > 35 años, Diabetes Mellitus, terapia con Tamoxifeno, Hipertensión arterial crónica, grosor endometrial por USG. En consecuencia, considerándose la hiperplasia endometrial un estado precursor al carcinoma endometrial y siendo los factores de riesgo muy similares (obesidad, Infertilidad, nuliparidad, historia familiar de carcinoma endometrial, diabetes, hipertensión arterial, historia de cáncer de colon, terapia con tamoxifeno, ciclos anovulatorios), debemos estar alertas en realizar un diagnóstico precoz en las pacientes, en edad reproductiva o en posmenopáusicas, tanto con hemorragia uterina anormal como en ausencia de esta, sobre todo en las mujeres con los antecedentes clínicos descritos. (1,9)

El riesgo de desarrollar cáncer de endometrio aumenta con la edad. La incidencia global de este tipo de cáncer es de 10,2 casos por 100.000 en mujeres de entre 19 y 39 años. La incidencia es más del doble de 2,8 casos por 100.000 en los mayores de 30 a 34 años a 6,1 casos por 100.000 en las de 35 a 39 años, por estas cifras mencionadas anteriormente la población que se utilizó en el presente estudio fueron pacientes mayores de 35 años. En mujeres de 40 a 49 años, la incidencia de carcinoma de endometrio es de 36,5 casos por 100.000. Por lo tanto, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos recomienda una evaluación endometrial en mujeres de 35 años y mayores que tienen hemorragia uterina disfuncional. (11, 12, 18). Encontrando en el presente estudio que la población que estuvo más afectada con todos los tipos de hiperplasia endometrial fue de 46 a 55 años, seguido del rango entre 35 a 45 años.

La obesidad aumenta el riesgo de cáncer de endometrio, tanto en mujeres pre y posmenopáusicas y que el aumento en el riesgo es de magnitud 2-3 veces. Se ha estimado que el 39-45% de todos los cánceres endometriales en la Unión Europea

(que corresponde a por lo menos 14.000 nuevos casos por año) se pueden atribuir al exceso de peso. En los EE.UU. más de la mitad de los casos de cáncer de endometrio puede ser atribuido al sobrepeso y la obesidad. (21) Estas estadísticas no son similares a las encontradas en este estudio ya que solo se obtuvieron 29 casos de 108 casos que presentaron obesidad e hiperplasia endometrial, siendo el 27% de la población estudiada.

En base a la hipertensión arterial como factor de riesgo para hiperplasia endometrial se encontraron 40 casos que son pacientes hipertensas y presentan algún tipo de hiperplasia endometrial siendo la hiperplasia endometrial sin atipia simple la más frecuente.

Con respecto a la nuliparidad, a los ciclos anovulatorios, Diabetes Mellitus y tratamiento con Tamoxifeno, no hemos encontrado lo comunicado en la literatura. En la consulta externa de ginecología del Hospital Roosevelt, solo se obtuvieron 6 casos que no habían tenido ningún hijo, 9 casos que tenían ciclos anovulatorios, 13 casos de Diabetes Mellitus que tengan algún tipo de hiperplasia endometrial. Sin embargo, en la literatura se hace referencia a la nuliparidad como factor de riesgo de hiperplasia, estados de anovulación, Diabetes Mellitus y tratamiento con Tamoxifeno, así como en cuanto a su progresión a cáncer.

VI.1 CONCLUSIONES

- Los tipos de hiperplasia endometrial diagnosticados por biopsia en pacientes mayores de 35 años con presunción de hemorragia uterina disfuncional con factores de riesgo a hiperplasia endometrial fueron 42 casos de hiperplasia endometrial sin atipia simple, 27 casos de hiperplasia endometrial con atipia compleja y 18 casos de hiperplasia endometrial con atipia simple.
- La incidencia de hiperplasia endometrial sin atipia simple fue de 389 por 1000 habitantes, seguido de la hiperplasia endometrial con atipia compleja con 250 por 1000 habitantes y por último la hiperplasia endometrial con atipia simple con 167 por 1000 habitantes.
- El tratamiento que se utilizó para los 42 casos hiperplasia endometrial sin atipia simple fue el acetato de medroxiprogesterona y para los 45 casos con hiperplasia endometrial con atipia tanto compleja como simple fue tratamiento quirúrgico.
- Los factores de riesgo de mayor frecuencia a hiperplasia endometrial con presunción de hemorragia uterina disfuncional fueron 87 casos con edad mayor de 35 años, 29 casos de obesidad y 40 casos de hipertensión arterial crónica.
- El rango de edad que se encontró más afectada con algún tipo de hiperplasia endometrial fue de 46 a 55 años, seguido de 35 a 45 años.
- Los factores de riesgo de menor frecuencia a hiperplasia endometrial fueron ciclos anovulatorios crónicos con 9 casos, nuliparidad con 6 casos, Diabetes Mellitus con 13 casos y terapia con Tamoxifeno con ningún caso.

VI.II RECOMENDACIONES

Se recomienda:

- A la consulta externa de Ginecología del Hospital Roosevelt realizar un protocolo propio para el manejo de la hiperplasia endometrial en pacientes mayores de 35 años con presunción de hemorragia uterina disfuncional con factores de riesgo para cáncer de endometrio.
- Darle un seguimiento adecuado a todas las pacientes que se diagnostique hiperplasia endometrial con factores de riesgo para cáncer de endometrio.
- Fortalecer las medidas preventivas para factores de riesgo para cáncer de endometrio modificables como obesidad, ciclos anovulatorios, diabetes mellitus, hipertensión arterial crónica.

VI.III APORTES

- Se obtuvo la incidencia real de los tipos de hiperplasia endometrial en pacientes mayores de 35 años con presunción de hemorragia uterina disfuncional en el departamento de Ginecología del Hospital Roosevelt.
- Se creó una base de datos, de todas las pacientes hiperplasia endometrial en pacientes mayores de 35 años con presunción de hemorragia uterina disfuncional en el departamento de Ginecología del Hospital Roosevelt del año 2012.
- Se brindó el tratamiento adecuado según los tipos de hiperplasia endometrial según las guías de manejo de dicha patología.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barahona S, Mere J. (2006, Septiembre). Hiperplasia endometrial Experiencia en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza. *Rev Per Ginecol Obstet*, 52(3), 89-99. Consultado el 12 de octubre 2011, http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/ginecologia/vol52_n3/pdf/a08v52n3.pdf
2. Farquhar CM, Lethaby A, Sowter M, Verry J, Baranyai J. (1999, Septiembre). An evaluation of risk factors for endometrial hyperplasia in premenopausal women with abnormal menstrual bleeding. *Am J Obstet Gynecol*, 181, 525-529. Consultado el 12 de octubre 2011, [http://www.ajog.org/article/S0002-9378\(99\)70487-4/abstract](http://www.ajog.org/article/S0002-9378(99)70487-4/abstract)
3. Lazaro J, de la Fuente P, Montoya L, Repolles M. (2003). Resección endometrial y sistema intrauterino de liberación de levonorgestrel en el tratamiento de la hemorragia uterina disfuncional. *Prog Obstet Ginecol*, 46(9), 377-81. Consultado el 25 abril 2011, <http://www.elsevier.es/sites/default/files/elsevier/pdf/151/151v46n09a13052732pdf001.pdf>
4. Farrel E. (2004, Noviembre). Dysfunctional uterine bleeding. *Australian Family Physician*, 33(11). Consultado el 25 abril 2011, <http://www.racgp.org.au/afp/200411/20041031farrell.pdf>
5. Munro G. (2001). Dysfunctional uterine bleeding: advances in diagnosis and tratment. *Opin Obstet Gynecol*, 13, 475-489. Consultado el 25 abril 2011, <http://sitemaker.umich.edu/rei/files/dub.munro.2001.pdf>
6. Casper R. (1983, noviembre). Dysfunctional uterine bleeding. *Can Fam Physician*, 28, 771-773. Consultado el 18 marzo 2011, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2154129/pdf/canfamphys00230-0159.pdf>
7. Sabria J. (2001). Hemorragia uterina disfuncional. *Ginecología Clínica y Quirúrgica*, 2(1), 19-24. Consultatdo el 18 marzo 2011, http://www.nexusediciones.com/pdf/gine2001_1/gi-2-1-003.pdf
8. Trisakti J. (2002). Detection and management of dysfunctional uterine bleeding. *Mei-Agustus*, 21(2), 58-62. Consultado el 18 marzo 2011, [http://www.univmed.org/wp-content/uploads/2011/02/Maria\(1\).pdf](http://www.univmed.org/wp-content/uploads/2011/02/Maria(1).pdf)

9. Ayala E, Cardenas L, Sandoval D, Mayorga H. (2010). Hiperplasia endometrial: análisis de serie de casos diagnosticados en biopsia endometrial. *Rev Chil Obstet Ginecol*, 75(3), 146 – 152. Consultado el 12 de octubre 2011, <http://www.scielo.cl/pdf/rchog/v75n3/art02.pdf>

10. Albers J, Hull S, Wesley R. (2004, abril). Abnormal uterine bleeding. *American Family Physician*, 69(8), 1916-1926. Consultado el 18 marzo 2011, <http://www.china-obgyn.net/UploadFiles/obgyn/2011/1/201101121830095219.pdf>

11. Telner D, Jakubovicz D. (2007, enero). Approach to diagnosis and management of abnormal uterine bleeding. *Can Fam Physician*, 53, 58-64. Consultado el 25 abril 2011, <http://www.cfp.ca/content/53/1/58.full.pdf+html>

12. Casablanca Y. (2008). Management of dysfunctional uterine bleeding. *Obstet Gynecol Clin N Am*, 35, 219-243. Consultado el 25 abril 2011, <http://inovaped.org/library/readings/DUB/Management%20of%20Dysfunctional%20Uterine%20Bleeding.pdf>

13. Livingstone M, Fraser I. (2002). Mechanisms of abnormal uterine bleeding. *Human Reproduction Update*, 8(1), 60-67. Consultado el 25 abril 2011, <http://humupd.oxfordjournals.org/content/8/1/60.full.pdf>

14. Hatasaka H. (2005, Junio). The evaluation of abnormal uterine bleeding. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 48(2), 258-273. Consultado el 18 marzo 2011, <http://journals.lww.com/clinicalobgyn/toc/2005/06000>

15. Chen B, Giudice L. (1998). Dysfunctional bleeding uterine. *West J Med*, 169, 280-284. Consultado el 18 marzo 2011, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1305317/pdf/westjmed00326-0026.pdf>

16. Dueñas J, López E, González V, Santo J, Sánchez R. (n.d.). Alteraciones menstruales por exceso. Capítulo 7. Consultado el 18 marzo 2011, <http://www.rusmanmalili.com/ALTERACIONES-MENSTRUALES-POR-EXCESO.html#>

17. Artacho J, Navarro J, Mohamed A. (n.d.). Metrorragias. Consultado el 18 marzo 2011, <http://www.medynet.com/usuarios/jraguilar/Manual%20de%20urgencias%20y%20Emergencias/metrorra.pdf>

18. Pocobelli G, Doherty J, Voigt L, Beresford S, Hill D, Chen C, et al. (2011, septiembre). Pregnancy History and Risk of Endometrial Cancer. *Epidemiology*, 22(5), 638-645. Consultado el 3 mayo 2011, http://journals.lww.com/epidem/Abstract/2011/09000/Pregnancy_History_and_Risk_of_Endometrial_Cancer.9.aspx

19. Saltzman B, Donerty J, Hill D, Beresford S, Voigt L, Chen C, Weiss N. (2007). Diabetes and Endometrial Cancer: An Evaluation of the Modifying Effects of Other Known Risk Factors. *American Journal of Epidemiology*, 167(5), 607-614. Consultado el 3 mayo 2011, <http://aje.oxfordjournals.org/content/167/5/607.full.pdf>

20. Hjartaker A, Langseth H, Weiderpass E. (2008). Obesity and Diabetes Epidemics: Cancer Repercussions. *Innovative Endocrinology of Cancer*, 630, 72-93. Consultado el 3 mayo 2011, <http://www.springerlink.com/content/p5j353155125h65v/>

21. Pasquali R, Pelusi C, Genghini S, Cacciari M, Gambineri A. (2003). Obesity and reproductive disorders in women. *Human Reproduction Update*, 9(4), 359-372. Consultado el 3 mayo 2011, <http://hinarigw.who.int/whalecomhumupd.oxfordjournals.org/whalecom0/content/9/4/359.full.pdf+html>

22. Karageorgi S, Hankinson S, Kraft P, De Vivo I. (2010, Enero). Reproductive factors and postmenopausal hormone use in relation to endometrial cancer risk in the Nurses' Health Study cohort 1976–2004. *Int. J. Cancer*, 126 (1), 208-16. Consultado el 3 mayo 2011, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19551854>

23. Albrektsen G, Heuch I, Wik E, Salvesen H. (2009, Mayo). Parity and Time Interval Since Childbirth Influence Survival in Endometrial Cancer Patients. *Int J Gynecol Cancer*, 19 (4), 665-9. Consultado el 3 mayo 2011, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19509568>

24. Dossus L, Allen N, Kaaks R, Bakken K, Lund E, Tjønneland A, et al. (2010, Julio). Reproductive risk factors and endometrial cancer: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int. J. Cancer*, 127(2), 442-51. Consultado el 3 mayo 2011, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19924816>

25. Berlière M, Galant C, Donnez J. (1999, Enero). CASE REPORT The potential oncogenic effect of tamoxifen on the endometrium. *Human Reproduction* 14(5), 1381-

1383. Consultado el 3 mayo 2011,
<http://humrep.oxfordjournals.org/content/14/5/1381.full>

26. Famoriyo A, Sawant S, Banfield P. (2004). **Abnormal uterine bleeding as a presentation of metastatic breast disease in a patient with advanced breast cancer on tamoxifen therapy.** Arch Gynecol Obstet, 270 (3), 192-193. Consultado el 3 mayo 2011, <http://www.springerlink.com/content/1jj99f37elq7jw3h/>
27. Piura B, Yanai-Inbar I, Rabinovich A, Zalmanov S, Goldstein J. (1999). Abnormal uterine bleeding as a presenting sign of metastases to the uterine corpus, cervix and vagina in a breast cancer patient on tamoxifen therapy. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 83 (1), 57-61. Consultado el 3 mayo 2011, <http://www.mendeley.com/research/abnormal-uterine-bleeding-presenting-sign-metastases-uterine-cervix-vagina-breast-cancer-patient-tamoxifen-therapy/>
28. Yasue A, Hasegawa K, Udagawa Y. (2011). Effects of tamoxifen on the endometrium and its mechanism of carcinogenicity. Human Cell, 24(2) 65-73. Consultado el 3 mayo 2011, <http://www.springerlink.com/content/g4m0p71577277u10/fulltext.pdf>
29. Hernández H, Modesta J, Ramos R, Díaz C, Ruíz S. (2008). Engrosamiento endometrial en mujeres posmenopáusicas: correlación clínica, por ultrasonido e histopatología. Revista Mexicana de Medicina de la Reproducción, 1(2),61-69. Consultado el 12 de octubre 2011, <http://www.nietoeditores.com.mx/download/download/2008/Oct-Dic/Reprod61-69.pdf>
30. Montgomery BE, Daum GS, Dunton CJ. (2004). Endometrial Hyperplasia: A Review. Obstetrical and Gynecological Survey, 59(5), 368-78. Consultado el 12 de octubre 2011, http://hinari-gw.who.int/whalecomextranet.who.int/whalecom0/hinari/en/browse_journal_titles.php?j_init=0

VIII. ANEXOS

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

INSTRUMENTO DE RECLECCIÓN DE DATOS

“FACTORES DE RIESGO PARA CÁNCER DE ENDOMETRIO EN PACIENTES CON PRESUNCIÓN DE HEMORRAGIA UTERINA DISFUNCIONAL”

Nombre _____

Edad >35 años SI _____ NO _____

35-45 años _____ 46-55 años _____ 56-65 años _____
>65 años _____

IMC ≥ 30 (kg/m²): SI _____ NO _____

GMT ≥ 200 mg/dl: SI _____ NO _____

Grosor de endometrio por USG pélvico transvaginal ≥ 12 mm :

SI _____ NO _____

1. ¿Ha tenido algún parto?

SI _____ NO _____

2. ¿Sus ciclos menstruales son cada 35 días y la hemorragia dura mas de 7 días?

SI _____ NO _____

3. ¿Esta utilizado tamoxifeno?

SI _____ NO _____

4. ¿Toma medicamento para Hipertensión arterial?

SI _____ NO _____

5. Diagnóstico de hiperplasia endometrial por biopsia:

Hiperplasia endometrial sin atipia simple _____

Hiperplasia endometrial sin atipia compleja _____

Hiperplasia endometrial con atipia simple _____

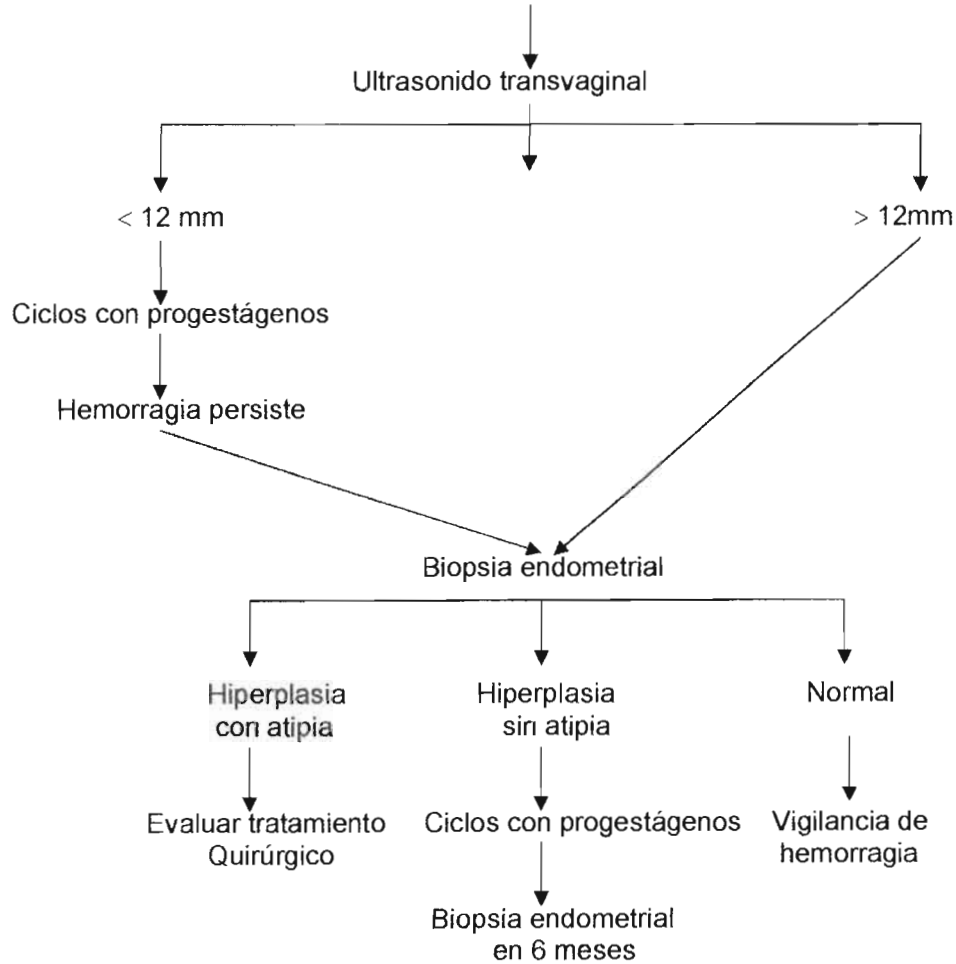
Hiperplasia endometrial con atipia compleja _____

ESQUEMA DE MANEJO DE HIPERPLASIA ENDOMETRIAL

Presunción de hemorragia uterina disfuncional

Factores de riesgo para cáncer endometrial:

Ciclos anovulatorios crónicos, obesidad, nuliparidad, edad mayor de 35 años, Diabetes Mellitus, Terapia con Tamoxifeno, hipertensión arterial crónica,



IX. PERMISO DEL AUTOR

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medios la tesis titulada "DIAGNÓSTICO DE HIPERPLASIA ENDOMETRIAL POR BIOPSIA Y SU TRATAMIENTO EN PACIENTES CON PRESUNCIÓN DE HEMORRAGIA UTERINA DISFUNCIONAL" para pronósticos de consulta académica sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción comercialización total o parcial.