

Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua



Factores de riesgo asociados a la hiperplasia endometrial de alto grado y adenocarcinoma en mujeres con diagnostico de engrosamiento endometrial atendidas en consulta externa de enero del 2014 a diciembre del 2017. Hospital Aleman Nicaraguense de Managua

TESIS PARA OBTAR AL TITULO DE ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

Autor

Dra. Arlen Yolanda Olivas Sánchez

Asesor Metodologico.

Dra. Nubia Fuentes Sarria

MARZO DEL 2018

Tabla de contenido

PPORTADA	1
Carta del tutor	4
RESUMEN.....	5
INTRODUCCIÓN	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	7
ANTECEDENTES	8
JUSTIFICACIÓN	10
OBJETIVO GENERAL	11
MARCO TEORICO	12
HIPÓTESIS.....	32
DISEÑO METODOLÓGICO	33
OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	37
RESULTADOS.....	41
ANÁLISIS DE RESULTADOS	44
CONCLUSIONES	50
RECOMENDACIONES.....	51
BIBLIOGRAFÍA.....	¡Error! Marcador no definido.
ANEXOS.....	54

Carta del tutor.

Dra. Nubia Fuentes Sarria.

Asesor metodológico

Especialista en Gineco Obstetricia

Master Salud Sexual y Reproductiva

Considero que el presente trabajo investigativo Factores de riesgo asociados a la hiperplasia endometrial de alto grado y adenocarcinoma en mujeres con diagnóstico de engrosamiento endometrial atendidas en consulta externa de enero del 2014 a diciembre del 2017 en hospital Aleman Nicaraguense, contiene las orientaciones de la investigación científica.

Que ha sido dirigida en todas sus partes, cumpliendo los parámetros científico y las condiciones reglamentarias ya normadas en cuanto a la elaboración diseño y entrega del mismo según Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua a través de la facultad de ciencias médicas, para la obtención del título de especialista en ginecología y obstetricia.

Dra. Nubia Fuentes Sarria.

RESUMEN.

Se realizó en Hospital Alemán Nicaraguense estudio analítico retrospectivo observacional de casos y controles de factores de riesgo asociados a la hiperplasia endometrial de alto grado y adenocarcinoma en mujeres con diagnóstico de engrosamiento endometrial atendidas en el área de consulta externa del Hospital Alemán Nicaraguense de enero del 2014 a diciembre del 2017, en donde se tomó como muestra un total de muestra de 74 pacientes en el que se encontraba resultado de biopsia de endometrio, obteniendo un grupo de casos y dos grupos de controles en donde el grupo de casos consistía en pacientes con lesiones de alto grado de endometrio y adenocarcinoma endometrial, y los casos de control tenemos el primero en hiperplasia simple y el segundo grupo los que no tenían hiperplasia. Entre los factores asociados a la hiperplasia endometrial simple y que comparten como factores de riesgo para el desarrollo de adenocarcinoma fueron diabetes mellitus, hipertensión arterial, asociados a obesidad. Factores como edad menor de 50 años e historia de sangrado uterino anormal con o sin hemorragia fueron otros factores asociados a los casos de hiperplasia endometrial simple. Mujeres mayores de 50 años la mayoría con menopausia establecida asociados a sangrado posmenopáusico fueron los factores de riesgo más relevantes asociados a enfermedades malignas y pre-malignas de alto riesgo a nivel de endometrio no se encontró asociación entre factores que habla la literatura como menarca temprana y menopausia tardía y paridad baja como factores de riesgo para el desarrollo de adenocarcinoma endometrial existe una asociación estrecha o una asociación estadísticamente significativa demostrada en el estudio entre el engrosamiento endometrial con un punto de corte de 10 mm o menor con las patologías malignas del endometrio a diferencia de mujeres con hiperplasia simple o sin hiperplasia endometrial donde el engrosamiento del endometrio fue mayor a 10 mm de grosor llegando hasta valores mayores de 20 mm.

INTRODUCCIÓN

La hiperplasia endometrial representa un espectro de alteraciones morfológicas de las glándulas y estroma del endometrio que va desde una exagerada proliferación celular hasta un carcinoma glandular por estimulación prolongada de estrógenos en ausencia de la influencia protectora de la progesterona. Aproximadamente el 15% de biopsias de endometrio de mujeres postmenopáusicas presentan hiperplasia endometrial.

El riesgo que una hiperplasia endometrial simple progrese a una compleja y a carcinoma va a depender de factores como obesidad, diabetes, hipertensión, nuliparidad, menopausia tardía. Así también este riesgo es de uno en caso de hiperplasia simple sin atipia, tres en casos de hiperplasia compleja sin atipia, ocho en los casos de hiperplasia simple con atipia y 29 en las complejas con atipia.

A diferencia del cáncer de cérvix o de mama, el cáncer de endometrio no cuenta con métodos de tamizaje ya definidos para un diagnóstico precoz o en etapas precursoras por lo que los factores de riesgo deben ser considerados al estudiar mujeres con hallazgos clínicos que hagan sospechar un cuadro de hiperplasia endometrial. (Sofía, 2006) (Endometrio), 2018) (CELORIO, 1987).

En el hospital Alemán Nicaragüense la tercera parte de mujeres que acuden en la práctica ginecológica es por algún tipo de sangrado uterino que puede tratarse desde un sangrado de causa hormonal o disfuncional de carácter benigno hasta un carcinoma endometrial, principalmente cuando el sangrado se presenta después de la menopausia. Para el diagnóstico y manejo de la hemorragia uterina a muchas de estas mujeres se les realiza biopsia de endometrio por aspiración endo uterina que en algunos resulta ser un procedimiento innecesario o injustificable más cuando se trata de mujeres en etapa reproductiva y/o sin factores de riesgo.

Cada vez es mayor el número de mujeres en sobre peso u obesas diagnosticadas como diabéticas e hipertensas, si a esto se le suma la edad y anovulación que pueden tener estas mujeres, las conlleva a un mayor riesgo de desarrollar hiperplasia endometrial que en algunos años progresa a carcinoma. Muchas mujeres acuden a la consulta ginecológica por algún tipo de sangrado uterino, detectar los factores de riesgo en estas mujeres principalmente en las que se encuentran en la peri o postmenopáusicas puede ayudar a detectar cualquier lesión precursora y prevenir el cáncer endometria

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Conocer los factores de riesgo en mujeres con hiperplasia endometrial es de suma importancia para dirigir las actividades de prevención y una forma de tamizaje de esta enfermedad lo que servirá para realizar un diagnóstico precoz de lesiones premalignas atípicas ya que el cáncer de endometrio diagnosticado en etapas tempranas tiene un pronóstico de supervivencia favorable. Por lo antes descrito el planteamiento del problema es el siguiente.

¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a la hiperplasia endometrial de alto grado y al adenocarcinoma endometrial en mujeres con diagnóstico de engrosamiento endometrial en el periodo de enero 2014 a diciembre 2017. Hospital Alemán Nicaragüense?

ANTECEDENTES

En el Hospital Bertha Calderón de Managua (2017), se realizó un estudio sobre Factores de riesgo de hiperplasia endometrial, período de junio 2015 a junio 2016. Entre los factores de riesgo encontrados fue la obesidad en el 58,5% de mujeres, presencia de ovarios poliquísticos en el 44%, menarca temprana en el 34%, diabetes e hipertensión se presentó en el 29% y 39% de mujeres respectivamente. La mayoría de mujeres eran mayores de 40 años. (Indira)

En Cuenca – Ecuador (2017), se realizó un trabajo investigativo sobre la prevalencia y factores asociados a hiperplasia endometrial en el hospital Luis Fernando Martínez en el período Enero 2015 a Enero 2017. La prevalencia de hiperplasia endometrial en mujeres con sangrado uterino anormal fue del 53%. Entre los factores asociados los más relevantes fueron la edad mayor de 40 años, mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos, diabetes tipo II, obesidad y el número de gestas inferior a dos. (Irma)

En el año 2013 se realizó en el hospital Teodoro Maldonado un estudio para determinar los factores que predisponen a la aparición de hiperplasia endometrial. La muestra fue de 215 mujeres con dicho diagnóstico. Los factores que se asociaron a la hiperplasia endometrial fueron: El índice de masa corporal mayor de 30 en el 93% de mujeres (p: 0,032), diabetes tipo II en 79% (p: 0,019), la hipertensión se encontró en 77% (p: 0,57), el 67% tenían edades entre 50 a 59 años (p: 0,006). (María Fernanda)

En Bucaramanga, Colombia se realizó un estudio de serie de casos en mujeres con reportes de biopsias endometriales en el hospital Universitario de Santander. Se revisaron 168 expedientes con diagnóstico histopatológico de algún tipo de hiperplasia endometrial. El promedio de edad de las mujeres fue 45 años, el 4% presentaron reporte de hiperplasia simple con atipia, el 15,5% presentaron hiperplasia compleja con un promedio de edad en este grupo de 47 años. El 12% de las biopsias reportaron hiperplasia compleja sin atipia. (GARCÍA Ernesto, 2010)

En el hospital Nacional Arzobispo Loayza de Perú se realizó un estudio para determinar los factores de riesgo asociados a la hiperplasia endometrial en 196 mujeres que presentaron hemorragia uterina anormal y endometrio engrosado por ultrasonografía (152 premenopaúsicas y 44 postmenopaúsicas) con diagnóstico histohistológico de hiperplasia endometrial con o sin atipia y endometrio normal (proliferativo o secretor). Entre los resultados el 17% de las mujeres premenopausicas y el 4% de las postmenopaúsicas presentaron endometrio normal, el 56% y el 16%

respectivamente presentaron hiperplasia sin atipia, el 4,5% y 1,5% de las pre y postmenopaúsicas respectivamente presentaron en el reporte de la biopsia hiperplasia endometrial con atipia. El promedio de edad en las postmenopaúsicas fue de 53 años para la hiperplasia sin atipia y 56,7 años para la hiperplasia con atipia. La nuliparidad no fue un factor de riesgo en este grupo de pacientes, el sobre peso sin llegar a la obesidad y la hipertensión arterial fue un factor de riesgo para hiperplasia endometrial en mujeres postmenopaúsicas, la hiperglicemia fue un factor de riesgo que se presentó solo en mujeres premenopaúsicas. (Sofía, 2006)

En el hospital Eusebio Hernández, de la Habana Cuba se realizó un estudio para caracterizar la hiperplasia endometrial, encontrando como principales factores de riesgo, la obesidad, la baja paridad, la diabetes mellitus y el antecedente de haber utilizado anticonceptivos orales. El rango de edad para encontrar la hiperplasia endometrial fue entre los 41 a 60 años, siendo la forma clínica más frecuente, la hiperplasia endometrial simple y en el 7% se presentó hiperplasia endometrial con atipia. (PERERA Orlando, 2014)

JUSTIFICACIÓN

La hiperplasia endometrial es un problema de salud que en los últimos años ha adquirido mayor importancia debido a las altas tasas de obesidad y enfermedades crónicas como la diabetes e hipertensión, que reportan las estadísticas, patologías asociadas a esta enfermedad, así también a su progresión a adenocarcinoma. La finalidad de este estudio es determinar cuáles son los factores de riesgo que influyen para que la hiperplasia endometrial que la mayoría de las veces tiene un comportamiento benigno progrese a un adenocarcinoma de endometrio. (Alvaro, 2012)

Este estudio permite conocer sobre esta patología en relación a las formas clínicas más frecuentes y más importante aún permite determinar los factores de riesgo lo que a su vez servirá para dirigir las estrategias de prevención y tamizaje oportuno a ese grupo de mujeres que tienen una mayor probabilidad de desarrollar un cáncer de endometrio siendo beneficioso para la población femenina que acude a las unidades de salud por problemas de sangrado uterino de variable intensidad y cuya conducta generalmente es un legrado uterino para biopsia independiente de la edad, etapa reproductiva en que se encuentre o al grosor del endometrio reportado por el ultrasonido vaginal o pélvico. El presente trabajo servirá para determinar las mujeres que en base a la evidencia ameritan dicho procedimiento lo que ayudará a reducir el número de ingresos y a mejorar la utilidad de los equipos utilizados tanto para la toma de la muestra de endometrio como para su procesamiento situación que será de ayuda para el hospital.

OBJETIVO GENERAL

Analizar los factores de riesgo asociados a la hiperplasia endometrial de alto grado y adenocarcinoma en mujeres con diagnóstico de engrosamiento endometrial atendidas en el hospital Alemán Nicaragüense, período de enero 2015 y a diciembre 2017.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Describir algunas características sociodemográficas de las mujeres del estudio.
2. Describir los factores asociados a la hiperplasia endometrial.
3. Analizar los factores de riesgo asociados a la hiperplasia atípica y adenocarcinoma endometrial
4. Identificar la relación entre el engrosamiento endometrial y las patologías malignas y benignas del endometrio.

MARCO TEORICO

El endometrio es el revestimiento más interno del útero y tiene capas funcionales y basales. La capa funcional es sensible a las hormonas y se desprende de manera cíclica durante la menstruación de mujeres en edad reproductiva. Tanto el estrógeno como la progesterona son necesarios para mantener el revestimiento endometrial en condiciones normales.

Tipos de endometrio: (Endometrio, 5 de agosto 2015) (Endometrio), 2018)

Endometrio proliferativo: Es el endometrio característico de la fase proliferativa del ciclo menstrual, previo a la ovulación. Se caracteriza por su gran capacidad para crecer y aumentar su grosor en respuesta a estímulos hormonales. Se compone por glándulas endometriales rectilíneas delimitadas por células pseudoestratificadas y estroma denso.

Endometrio secretor: Endometrio durante la fase secretora, después de la ovulación, se caracteriza por un incremento de la secreción luminal de las glándulas endometriales y transformación predecidual de las células del estroma, que incrementan su citoplasma y adquieren una morfología cúbica. El estroma se transforma en adenomatoso, y aparecen arterias espirales. Este endometrio favorece la implantación del blastocisto en caso de que la fecundación del óvulo se produzca.

Endometrio menstrual: Endometrio durante la fase menstrual. Se produce infiltración leucocitaria del tejido endometrial con hemorragia y necrosis. Posteriormente, gracias al estímulo hormonal, se produce la regeneración del endometrio desde la capa basal.

Endometrio gestacional: Endometrio durante el embarazo. El endometrio incrementa sus secreciones y se hipertrofia a nivel glandular y estromal. Las glándulas son ricas en glucógeno y las células estromales se decidualizan, convirtiéndose en células de mayor tamaño, poligonales y con un citoplasma de mayor tamaño. (Endometrio), 2018)

Endometrio atrófico: Endometrio durante la menopausia. El endometrio se vuelve atrófico principalmente a causa de la ausencia de estímulo por progesterona debido al cese de la ovulación. El estímulo estrogénico puede persistir ya que los andrógenos que se producen en la corteza ovárica y la glándula adrenal se transforman en estrógeno. También persiste la producción de estrógenos en la grasa periférica. Estos niveles de estrógenos circulantes estimulan el endometrio ya que se unen al receptor nuclear de las células endometriales. Durante la menopausia se pueden observar diferentes combinaciones de cambios en el endometrio:

- Un endometrio atrófico más grueso, que presenta signos de hiperplasia, presente en los primeros años de la menopausia

- Atrofia simple con presencia predominante de pequeñas glándulas atróficas en años posteriores
- Atrofia quística, con abundancia de glándulas atróficas quísticas en el grupo de mayor edad

La hiperplasia 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" (PERERA Orlando, 2014)

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 dispolaridad celular, núcleos hiper cromáticos, 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 años.

HIPERPLASIA ENDOMETRIAL

La hiperplasia endometrial es una proliferación de glándulas endometriales de tamaño y forma irregular, con aumento de la relación glándula estroma, a consecuencia de una excesiva exposición a los estrógenos, sin que exista oposición a su efecto proliferativo, tal y como ocurre en los ciclos anovulatorios, o con la terapia de reposición estrogénica, o en un aumento de la producción de los mismos en entidades clínicas como tumores funcionales de células de la granulosa, síndrome de ovarios poliquísticos y tecoma ovárico. (Bernardo, 1993) (CELORIO, 1987) (Endometrio), 2018) (Oncológicas, 2016) La estimulación persistente de estrógeno a sea endógena o exógena con un endometrio sensible a dicha hormona puede desarrollar la hiperplasia que puede avanzar desde una simple sin atipia a una compleja las que se han demostrado son precursoras del adenocarcinoma endometrial.

En 1992 la International Society of Gynecological Pathologist y el comité de tumores endometriales de la OMS adoptan 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 en 1985. (Endometrio), 2018)

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 dispolaridad celular, núcleos hiper cromáticos, 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 años. (Alvaro, 2012) (Endometrio), 2018)

La hiperplasia endometrial atípica es una entidad histopatológica que entraña dificultad diagnóstica y terapéutica, 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).

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.

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. Dicha clasificación es la que actualmente la mayoría de patólogos aún consideran describiendo estas

lesiones intraepiteliales dentro del grupo de las hiperplasias atípicas. (GARCÍA Ernesto, 2010)

Durante muchos años la hiperplasia endometrial ha estado ligada con el cáncer de endometrio. Varios investigadores han aportado evidencias bien documentadas sosteniendo que la hiperplasia glandulo quística, adenomatosa, atípica y el carcinoma in situ del endometrio, cuando no son tratados, pueden eventualmente evolucionar hacia un carcinoma invasor. El trabajo realizado por Sommers y col. Indica en primer lugar que las mujeres destinadas a presentar carcinoma endometrial, tienen fases progresivas de estimulación glandular que, hasta un punto dado, dependen de estrógenos. (Bernardo, 1993) La eliminación del estrógeno ocasiona regresión glandular. El punto crítico de retomo es la fase conocida como hiperplasia adenomatosa atípica o carcinoma in situ. Según datos de estudios prospectivos, en promedio, 10% de las mujeres que tienen tal lesión, más tarde presentarán carcinoma invasor. Gusberg y col. encontraron que el 18% de 562 mujeres con hiperplasia adenomatosa desarrollaron carcinoma de endometrio en un período de 1 a 30 años después de haberse hecho el diagnóstico inicial de hiperplasia. Wentz reportó que un 14.6% de pacientes con hiperplasia quística, un 26% de las mujeres con hiperplasia adenomatosa, un 75% de las mujeres con hiperplasia atípica y un 100% de mujeres con carcinoma in situ de endometrio desarrollaron lesiones invasivas en un período de 1 a 4 años después de que la hiperplasia fue identificada. (Bernardo, 1993) Sherman y Brown en su seguimiento de 235 mujeres con diferentes lesiones precancerosas no tratadas, el 72% desarrolló carcinoma de endometrio en un período de 2 a 18 años. (Bernardo, 1993)

Si se acepta que existe una relación entre la hiperplasia endometrial y el adenocarcinoma de endometrio, se puede aceptar que los factores de riesgo identificados para desarrollar esta última condición sean comunes también para la hiperplasia. Existe una serie de circunstancias en donde por aumento en exposición a los estrógenos endógenos, las mujeres se encuentran en mayor riesgo de desarrollar hiperplasia/Cancer Endometrial. (Bernardo, 1993)

Existen factores se han descrito incrementan el riesgo de lesiones precursoras de endometrio, al igual que del adenocarcinoma endometrial. La terapia de reemplazo hormonal al parecer es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de hiperplasia endometrial. En el estudio PEPI (Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Trial) quedó claramente demostrado el riesgo de los estrógenos sin progestágenos al igual que en otros estudios. Durante tres años de tratamiento estrogénico continuado, el 62% de las mujeres desarrollaron una hiperplasia frente a sólo el 2% de las que se les administró placebo. Unfer y cols , reportan un leve

aumento de la incidencia de hiperplasia endometrial en pacientes con terapia hormonal con fitoestrógenos. (GARCÍA Ernesto, 2010)

Actualmente los factores genéticos cobran mayor importancia en el desarrollo de la hiperplasia endometrial y los adenocarcinomas relacionados. Es así, como la inactivación del gen supresor de tumores PTEN (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome). que codifica una fosfatasa, facilita la remoción de grupos fosfatos de moléculas Akt y mTOR quinasas, que se encuentran en la vía intracelular de la fosfoinositol 3-quinasa (PI3K). La actividad de PTEN produce una detención del ciclo celular y la apoptosis, así como la inhibición de la motilidad celular. Por lo tanto, con la pérdida de su expresión, las células ingresan en el ciclo celular y generan una excesiva población celular, se ha demostrado que esta delección es un evento temprano en la carcinogénesis endometrial que favorece además que las células se vuelvan más sensibles a la estimulación estrogénica. (GARCÍA Ernesto, 2010)

El oncogén bcl-2 , localizado en el cromosoma 18 y sujeto a regulación por control hormonal ha sido descrito en la patogénesis de la hiperplasia endometrial. Un aumento de su expresión en la fase proliferativa y su marcado descenso en la fase secretora ha sugerido un papel central en la inhibición de la apoptosis, prolongando la sobrevivencia celular. El incremento sustancial de la expresión del bcl-2 ha queque una interacción entre la expresión de este oncogén y el gen Fas/FasL podría ser uno de los factores que contribuya en el desarrollo de la hiperplasia endometrial. (GARCÍA Ernesto, 2010)

La mayoría de los adenocarcinomas de endometrio tienen hiperplasia de endometrio previas (entre un 33 y 75% de los casos). En un estudio clásico de Kurman y cois, el 2% de las pacientes con diagnóstico inicial de hiperplasia sin atipia progresan a carcinoma, el 23% de las pacientes con diagnóstico de hiperplasia (simple y compleja) con atipia progresan a adenocarcinoma. Dentro de las pacientes con diagnóstico de hiperplasia compleja con atipia el 29% de ellas progresan en último término a adenocarcinoma endometrial. En una reciente publicación la evolución de la hiperplasia atípica a carcinoma ocurrió en el 52% de los casos; cuando el estudio histopatológico del espécimen de biopsia endometrial diagnostica hiperplasia atípica, el riesgo de carcinoma concomitante ha sido reportado entre el 17 y el 25% de las veces; sin embargo en otras publicaciones este porcentaje asciende hasta un 40-42%. (GARCÍA Ernesto, 2010)

Factores de riesgo para la hiperplasia y cáncer de endometrio:

- Hiperplasia de endometrio
- Terapia hormonal de reemplazo
- Terapia con tamoxifén
- Obesidad

- Factores reproductivos: nuliparidad, menarca temprana o menopausia tardía
- Síndrome de ovarios poliquísticos
- Antecedentes familiares o predisposición genética
- Hiperinsulinemia

CÁNCER DE ENDOMETRIO:

Es una neoplasia glandular maligna que se origina en el endometrio, está relacionado con una estimulación estrogénica crónica del endometrio, ya sea de origen exógeno o endógeno. Su incidencia es casi seis veces mayor en países desarrollados ocupando el primer cáncer del tracto genital femenino, posición que es ocupada por el cáncer de cérvix en los países en vías de desarrollo. (Oncológicas, 2016) El pronóstico en etapas tempranas es favorable con tasas de supervivencia de 80%, las pacientes con enfermedades de alto riesgo y etapas avanzadas tiene una supervivencia de 50%. Solo el 20% de los casos de cáncer de endometrio, se diagnostican durante la premenopausia siendo excepcional antes de los 40 años. (Especialidad, 2011)

Los factores de riesgo más importantes para el cáncer de endometrio son el estado postmenopáusico, un índice de masa corporal (IMC) de 25 mg/m² o más, excesivo consumo de grasas, nuliparidad, anovulación y uso de estrógenos sin oposición progestacional. No obstante, hasta un 50 % de las pacientes portadoras de cáncer de endometrio se presentan sin estos factores. (Oncológicas, 2016) La obesidad parece actuar mediante mecanismos múltiples que involucran alteraciones hormonales tanto en la mujer premenopáusica (insulino-resistencia, exceso de andrógenos ováricos, anovulación y déficit crónico de progesterona) como en la mujer postmenopáusica (conversión periférica de andrógenos a estrógenos). La inactividad física, la ingesta calórica, la presión arterial por encima de 140/90 y las altas concentraciones de glucosa son factores predictores independientes adicionales al IMC. Manteniendo un peso normal y siendo físicamente activas las mujeres pueden reducir sustancialmente su riesgo de cáncer de endometrio. (Oncológicas, 2016)

El uso de tamoxifeno incrementa el riesgo de carcinoma de endometrio; no obstante, el efecto beneficioso en la prevención de la recurrencia del cáncer de mama y su habitual asociación con lesiones precoces y de bajo grado sustenta continuar su indicación en el contexto del tratamiento de dicha patología. (Oncológicas, 2016) Las mujeres con Síndrome de Lynch tienen un 40 a 60 % de riesgo de desarrollar un cáncer de endometrio. Adicionalmente, presentan un riesgo del 12 % de desarrollar cáncer de ovario. La diabetes ha sido tradicionalmente asociada al cáncer de endometrio. Sin embargo solo las pacientes con diabetes no insulino-dependiente (tipo II), que cursa con niveles elevados de insulina y se comportan como insulino-resistentes se encuentran en mayor riesgo de cáncer de endometrio. La

hiperinsulinemia y los altos niveles del factor de crecimiento tipo insulina I se supone poseen potencial neoplásico y, asociados con el aumento de los estrógenos circulantes, son capaces de promover el desarrollo de cáncer. (Oncológicas, 2016)

FACTORES ASOCIADOS A HIPERPLASIA ENDOMETRIAL Y CÁNCER DE ENDOMETRIO:

Paridad: En estudios epidemiológicos el riesgo de desarrollo de cáncer endometrial está relacionado de manera inversa con la paridad. Según distintos autores, el riesgo relativo se sitúa en 2-3 para mujeres nulíparas. En algunos de estos estudios queda patente el marcado descenso del riesgo asociado a un alto número de embarazos a término. En la actualidad existe otra tendencia no demostrada en la que se postula que la nuliparidad por si sola no parece incrementar el riesgo de cáncer endometrial. Esta asociación podría ser debida por la alta frecuencia de ciclos anovulatorios en mujeres no fértiles. Diferentes estudios hablan de la asociación entre infertilidad y cáncer de endometrio aunque la literatura no apoya el incremento de riesgo relativo por este motivo. No se ha demostrado la influencia de la edad del primer o último parto. (Alvaro, 2012)

Edad de la menarca y menopausia: Un inicio temprano de la menstruación es un factor de riesgo para el cáncer de endometrio en varios estudios. La menopausia tardía parece establecer una relación menos consistente para el desarrollo de la neoplasia. El mecanismo que parece apoyar esta relación es la estimulación prolongada de estrógenos sin la protección progesterónica. (Alvaro, 2012)

Terapia hormonal de reemplazo en la menopausia e hiperplasia endometrial: La terapia de reemplazo hormonal de reemplazo (THR) con estrógeno solo o combinada con progesterona, constituye el método electivo para el tratamiento de mujeres durante la menopausia para tratar los síntomas causados por la caída de estrógeno. El término "menopausia" se refiere al cese de la menstruación, que a menudo se produce entre los 45 a 55 años de edad, con una media aproximada de 51 años. Se considera que una mujer es postmenopáusica cuando transcurren 12 meses desde su última menstruación. (LETHABI A, 1999)

En una revisión de Cochrane se concluyó que la terapia estrogénica sin oposición, a dosis moderadas y altas, se asoció a un aumento significativo en los índices de hiperplasia endometrial valores que continuaron incrementándose a medida que el tratamiento y el seguimiento se prolongaban. Los odds ratios variaron de 5,4 (1,4 a 20,9) para 6 meses de tratamiento, a 16,0 (9,3 a 27,5) para 36 meses de tratamiento con dosis moderada de estrógeno (en el estudio clínico PEPI, el 62% de las participantes que recibieron dosis moderadas de estrógeno desarrolló algún tipo de

hiperplasia a los 36 meses, comparado con el 2% de las que tomaron placebo). Los índices de sangrado irregular e incumplimiento con el tratamiento fueron significativamente mayores con los regímenes de estrógeno sin oposición. Al utilizar dosis bajas de estrógeno, no hubo evidencia de tasas aumentadas de hiperplasia.

La adición de progestágenos, en regímenes continuos combinados o secuenciales, contribuyó a prevenir el desarrollo de hiperplasia endometrial y mejoró el cumplimiento con el tratamiento (odds ratio de 3,7 para la terapia secuencial y de 6,0 para la terapia continua). Sin embargo, el sangrado irregular era más probable con el régimen de estrógeno y progestágeno continuo que secuencial (odds ratio: 2,3; intervalo de confianza del 95%: 2,1 a 2,5), pero a medida que el tratamiento se prolongaba, se descubrió que en comparación con la terapia secuencial, la terapia continua ofrecía una protección más efectiva contra el desarrollo de hiperplasia endometrial (odds ratio: 0,3; intervalo de confianza del 95%: 0,1 a 0,97). Se detectó también evidencia de una mayor incidencia de hiperplasia con el uso de terapias secuenciales cíclicas prolongadas (progestágeno administrado cada tres meses) que con terapias secuenciales mensuales (progestágeno administrado una vez por mes). Un dato importante es que, durante el transcurso limitado de estos ensayos clínicos (máximo de 3 años), no se observó un incremento en el índice de casos de cáncer endometrial en cualquiera de los grupos tratamiento.

Anticonceptivos orales y cáncer de endometrio: Desde 1997 se demostró que el uso de anticonceptivos orales (ACO) disminuye el riesgo de cáncer de endometrio y que esta disminución depende de los años de uso y se mantendrá hasta 20 años tras el cese de su uso. Múltiples estudios posteriores han confirmado este efecto protector sobre el cáncer de endometrio. (SEGO). El uso de anticonceptivos orales combinados reduce el riesgo de desarrollar carcinoma endometrial entre el 50 y el 80%. En un estudio clásico, mujeres que utilizaron píldoras anticonceptivas combinadas durante al menos 12 meses tenían un riesgo relativo de carcinoma endometrial de 0.6 (IC 95% 0.3-0.9) comparadas con las que no las tomaban. El efecto protector persiste al menos 15 años después de dejar de consumirlos. El efecto protector se debe al gestágeno que suprime la proliferación endometrial. Otros autores hablan de que las formas secuenciales de anticonceptivos orales parece que aumentan algo el riesgo, riesgo que decrece a medida que aumenta la duración de uso, estimándose en un 11.7% por año

Síndrome de ovarios poliquísticos (SOP): El síndrome de ovario poliquístico (SOP), también denominado hiperandrogenismo ovárico funcional o anovulación crónica hiperandrogénica, es una disfunción endocrino-metabólica de alta prevalencia. Es la causa más común de hiperandrogenismo con una incidencia de un 3% tanto en mujeres adolescentes como adultas. Se estima, que está presente en el 75% de las mujeres hirsutas y en el 10% de las mujeres premenopaúsicas. En los últimos años se ha podido establecer, que este trastorno no sólo está limitado a la mujer en etapa

reproductiva sino que puede manifestarse desde el período prepuberal y quizás antes. Su etiología es incierta y se manifiesta por síntomas y signos variados que afectan a cada mujer en forma particular. Entre ellos destacan las irregularidades menstruales, las manifestaciones cutáneas del hiperandrogenismo, la obesidad, la infertilidad, la resistencia insulínica (RI) y el aspecto poliquístico de los ovarios en la ultrasonografía. La mayoría de las mujeres con SOP (60-80%) presentan resistencia a la insulina e hiperinsulinemia compensatoria, además juega un papel importante en la predisposición a consecuencias metabólicas como diabetes tipo 2, la enfermedad cardiovascular y el hígado graso. (SEGO)

Se ha descrito que las pacientes con SOP tienen hasta 3 veces más riesgo que la población general de desarrollar hiperplasia endometrial y cáncer de endometrio, lo que se debe a: hiperestrogenismo relativo por ausencia de ovulación, presencia de factores de crecimiento e inflamatorios por obesidad, RI y diabetes; y nuliparidad.

Dado que el endometrio se encuentra bajo el control de los esteroides sexuales, su homeostasis está regulada por hormonas durante el ciclo menstrual y, por lo tanto, está sujeto a procesos de remodelación, a través de la menstruación, proliferación y diferenciación de las células endometriales. Durante dichos procesos se produce un balance específico entre apoptosis y proliferación, tanto en el epitelio como en el estroma durante el ciclo menstrual, pero la acción de los estrógenos no regulada por P4 que es propia de las mujeres con SOP, puede conducir a hiperplasia y cáncer endometrial. (Alejandra, Julio 2006)

Obesidad y endometrio: La Obesidad es un factor de riesgo ya reconocido para el cáncer de endometrio, el mecanismo por el cual se produce es debido a las altas concentraciones de estrógenos endógenos, producidos en el tejido graso, lo que lleva a una estimulación persistente del endometrio. La asociación de la diabetes y la hipertensión con la obesidad producen una sinergia para el desarrollo del cáncer. (Carlos & Claudia, 2013). Renehal et al en un meta-análisis de 19 estudios prospectivos que incluían más de 3 millones de mujeres constató que cada incremento del índice de masa corporal (IMC) en 5 (kg/m²) incurría en un aumento significativo en el riesgo relativo de desarrollo de carcinoma endometrial (RR 1,59; IC 1,50-1,68). La explicación son los altos niveles de estrógenos endógenos debidos a la conversión de androstenediona en estrona y de la aromatización de los andrógenos en estradiol, ambos a nivel de la grasa periférica. Parece que el riesgo de desarrollar un carcinoma endometrial no está relacionado con la distribución de la grasa periférica. Además en las mujeres obesas existe una disminución de los niveles de SHGB y resistencia a la insulina lo que puede contribuir a incrementar el riesgo de carcinoma de endometrio. (Alvaro, 2012)

La obesidad se asocia a un incremento incrementa hasta 5 veces el riesgo de padecer una neoplasia endometrial. En mujeres premenopausica la obesidad y el Síndrome de Ovarios Poliquísticos (SOP) están asociados a ciclos anovulatorios, como consecuencia el endometrio se encuentra expuesto a la acción de los estrógenos en ausencia de la acción reguladora de la progesterona. En la post menopausia, la obesidad conlleva a exposición del endometrio a cantidades elevadas de estrógeno provenientes de la transformación periférica de la androstenodiona a estrona y estradiol, estas hormonas sin el efecto de la progesterona, estimulan la proliferación del endometrio que puede progresar a hiperplasia. Los tumores de ovario de células de la granulosa y tecomas así como los tumores de la corteza suprarrenal, raras veces causan hiperplasia endometrial. (GARCÍA Ernesto, 2010)

En una revisión de Cochrane analizaron 204 metaanálisis a fin de evaluar la asociación entre la obesidad y el riesgo de sufrir o morir por diferentes tipos de cáncer entre ellos el de endometrio. La sociedad Internacional de la Lucha contra el Cáncer, con siglas en inglés IARC, encontró evidencia suficiente para apoyar el exceso de grasa corporal y el cáncer de endometrio. La hiperinsulinemia y la diabetes tipo 2 están vinculadas con obesidad central, factor importante para el desarrollo de cáncer de endometrio. Evidencia sólida también respaldó la asociación entre el IMC y el cáncer de endometrio pre menopaúsico.

Terapia hormonal de reemplazo en la menopausia e hiperplasia endometrial: La terapia de reemplazo hormonal de reemplazo (THR) con estrógeno solo o combinado con progesterona, constituye el método electivo para el tratamiento de mujeres durante la menopausia para tratar los síntomas causados por la caída de estrógeno. El término "menopausia" se refiere al cese de la menstruación, que a menudo se produce entre los 45 a 55 años de edad, con una media aproximada de 51 años. Se considera que una mujer es postmenopáusica cuando transcurren 12 meses desde su última menstruación. (LETHABI A, 1999)

En una revisión de Cochrane se concluyó que la terapia estrogénica sin oposición, a dosis moderadas y altas, se asoció a un aumento significativo en los índices de hiperplasia endometrial valores que continuaron incrementándose a medida que el tratamiento y el seguimiento se prolongaban. Los odds ratios variaron de 5,4 (1,4 a 20,9) para 6 meses de tratamiento, a 16,0 (9,3 a 27,5) para 36 meses de tratamiento con dosis moderada de estrógeno (en el estudio clínico PEPI, el 62% de las participantes que recibieron dosis moderadas de estrógeno desarrolló algún tipo de hiperplasia a los 36 meses, comparado con el 2% de las que tomaron placebo). Los índices de sangrado irregular e incumplimiento con el tratamiento fueron significativamente mayores con los regímenes de estrógeno sin oposición. Al utilizar dosis bajas de estrógeno, no hubo evidencia de tasas aumentadas de hiperplasia.

La adición de progestágenos, en regímenes continuos combinados o secuenciales, contribuyó a prevenir el desarrollo de hiperplasia endometrial y mejoró el cumplimiento con el tratamiento (odds ratio de 3,7 para la terapia secuencial y de 6,0 para la terapia continua). Sin embargo, el sangrado irregular era más probable con el régimen de estrógeno y progestágeno continuo que secuencial (odds ratio: 2,3; intervalo de confianza del 95%: 2,1 a 2,5), pero a medida que el tratamiento se prolongaba, se descubrió que en comparación con la terapia secuencial, la terapia continua ofrecía una protección más efectiva contra el desarrollo de hiperplasia endometrial (odds ratio: 0,3; intervalo de confianza del 95%: 0,1 a 0,97). Se detectó también evidencia de una mayor incidencia de hiperplasia con el uso de terapias secuenciales cíclicas prolongadas (progestágeno administrado cada tres meses) que con terapias secuenciales mensuales (progestágeno administrado una vez por mes). Un dato importante es que, durante el transcurso limitado de estos ensayos clínicos (máximo de 3 años), no se observó un incremento en el índice de casos de cáncer endometrial en cualquiera de los grupos tratamiento.

Sangrado uterino anormal, hiperplasia endometrial atípica y cáncer de endometrio: En una revisión de 65 artículos para analizar el riesgo de cáncer de endometrio en mujeres con sangrado uterino anormal se concluyó que el riesgo fue de 0,33% (IC95%: 0,23-0,48) y el riesgo de cáncer de endometrio e hiperplasia atípica fue de 1,31% (IC95% 0,96-1,80). El riesgo fue menor en las mujeres con sangrado menstrual abundante, (IC95%: 0,04-0,32), en comparación con el sangrado intermenstrual (IC95% 0,23 – 1,16). El riesgo de cáncer endometrial o de hiperplasia atípica en mujeres premenopausicas con hemorragias o sangrado uterino anormal es bajo, por lo que raramente requieren biopsia y deben primero someterse a tratamiento médico convencional. La edad avanzada es un indicador para una investigación más profunda. (PENNAT ME, 2016)

TIPOS DE CÁNCER DE ENDOMETRIO:

Desde el punto de vista epidemiológico se clasifican: (Especialidad, 2011)

- a. **Tipo I:** Es el cáncer de endometrio más frecuente y está relacionado con niveles de estrógenos el cual se origina de una lesión precursora (hiperplasia atípica o Neoplasia intraepitelial endometrial) en donde está implicado la mutación como inactivación de PTEN (Una proteína natural), gen supresor de tumores. La edad de presentación es entre los 55 a 65 años, son estrógeno dependientes, el 90 % son de estirpe histológica endometriode; son mejor diferenciados, y en general, están asociados a un mejor pronóstico.
- b. **El tipo II:** Estrógeno independiente se presenta en mujeres de mucha mayor edad que el anterior, son pacientes delgadas, con hijos, es histológicamente indiferenciado, y puede con llevar a enfermedad extrauterina. Se relaciona con

escasa supervivencia representa el 10% de todos los cánceres de endometrio. Invade el espacio vascular y linfático y presenta una fase Síntesis (Fase S) del ciclo celular muy alta; hasta el 36 % presenta ganglios positivos sin tener invasión al miometrio y el 50% presentan afección ganglionar con invasión mínima de esta zona.

El reporte histopatológico deberá de incluir una descripción detallada de las características histopatológicas y de inmunohistoquímica de la pieza quirúrgica así como los factores pronósticos La clasificación por grados, se basa en el grado de diferenciación celular. El tipo histológico más frecuente es el Adenocarcinoma Endometriode, que constituye el 80% de los carcinomas endometriales.

CUADRO CLÍNICO:

El sangrado vaginal intermitente es el síntoma más frecuente (90%) del cáncer de endometrio y aparece por lo general en etapas tempranas de su evolución. Se presenta como metrorragia de la postmenopausia en el 90-95% de los casos o en forma de sangrado intermenstrual en las pacientes premenopáusicas. Otros síntomas menos frecuentes son el flujo maloliente (generalmente en estadios avanzados) y el dolor pélvico difuso o tipo cólico por compromiso extrauterino o la presencia de hemato piometra respectivamente. (Oncológicas, 2016)

En relación directa a los factores de riesgo epidemiológico que influyen en el desarrollo de esta enfermedad hay que considerar paralelamente al cuadro clínico ginecológico, la frecuente presencia de comorbilidades: obesidad, diabetes, hipertensión, que influirán en las decisiones terapéuticas y en la tasa de complicaciones a los tratamientos instituidos. (Especialidad, 2011) (Oncológicas, 2016)

DIAGNÓSTICO:

El diagnóstico definitivo se realiza a través del estudio Histopatológico de la biopsia endometrial, la cual puede realizarse por diversos métodos: (Especialidad, 2011) (Oncológicas, 2016)

- Biopsia endometrial ambulatoria: Considerada el primer procedimiento diagnóstico, se debe realizar para excluir el cáncer endometrial o la hiperplasia anormal, excepto en mujeres que no han iniciado vida sexual. Tiene una sensibilidad de 60-90% y una especificidad de 98%.
- Legrado Uterino fraccionado (endometrial y endocervical)
- Histeroscopia. La cual debe ser realizada por personal especializado

No existen métodos de pesquisa para cáncer de endometrio , se recomienda sólo en pacientes de alto riesgo como aquellas que son portadoras de mutaciones asociadas con síndrome de cáncer colon rectal hereditario no polipósico (CCHNP)

La ecografía endovaginal (EV) es la primera exploración complementaria a realizar en el estudio de una hemorragia uterina anormal (pre o post menopáusica), debido a su alta capacidad diagnóstica para detectar engrosamientos significativos del endometrio, así como a su capacidad para analizar las características del contenido de la cavidad. La sensibilidad del ultrasonido endovaginal esta reportada en 96 al 98% y la especificidad del 36 al 68%. El ultrasonido transvaginal es el ideal para el estudio de la paciente con sospecha de Ca endometrial, en caso de NO contar con esta modalidad diagnóstica recurso sigue siendo útil el pélvico. (Especialidad, 2011)

En la última década, muchos artículos han descrito sobre procedimientos modernos para hacer un diagnóstico precoz del cáncer de endometrio y estadios precusores (hiperplasia endometrial). La ultrasonografía transvaginal (USTV) por su sencillez, inocuidad, bajo costo y alta sensibilidad ha sido de utilidad para detectar patología endometrial. 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 menor o igual de 5 mm no tiene mayor relación con patología endometrial. Para Tsuda y cols, el grosor endometrial en la postmenopausia es normal hasta 4 mm en los primeros 5 años de la postmenopausia y hasta 3 mm para aquellas con más de 5 años por ultrasonido transvaginal. Gupta y cols.en un metaanálisis describen un grosor de endometrio normal para postmenopáusica menor o igual de 5 mm. (Sofía, 2006)

Para algunos investigadores (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 los últimos 15 años, se ha desarrollado nuevos procedimientos diagnósticos para las pacientes con hemorragia uterina anormal, como la hidrosonografía o sonografía con inyección salina (SIS) y la histeroscopia. La hidrosonografía (SIS) es una técnica (descrita por Byeth y col, en 1989) destinada a obtener una precisa visualización de la cavidad uterina, instilándose suero fisiológico por vía transcervical, que actúa como medio de contraste para distender ambas capas endometriales, observándose mucho mejor la cavidad uterina y siendo muy útil para evaluar algunas patologías de endometrio. (Sofía, 2006)

La histeroscopia es un procedimiento fácil, seguro y eficaz para la valoración intrauterina, proporcionando resultados inmediatos, pudiéndose realizar biopsias dirigidas de lesiones sospechosas focales y resolver directamente algunos trastornos, siendo considerada como la prueba gold standard para diagnósticos de patología intrauterina. (Sofía, 2006)

ENGROSAMIENTO ENDOMETRIAL:

En una imagen de ultrasonido tomada en el plano sagital la medida del endometrio es sobre el máximo grosor endometrial, combinando la medida de la bicapa, la cubierta anterior y posterior del endometrio. El engrosamiento Endometrial Asintomático es definido como un endometrio mayor a 5 mm, sin evidencias de sangramiento uterino, que acontece en una mujer después de la menopausia. Se piensa que el grosor endometrial normal después de la menopausia sería de 5 mm, no obstante hay autores que plantean ausencia de alteraciones y/o malignidad hasta en endometrios de 11 mm También se ha descrito que el endometrio puede ser más grueso durante el primer año después de la menopausia reflejando actividad de estrógeno residual. En el 2009, el *American College of Obstetricians and Gynecologist* (ACOG) declaró que no hay evidencia para recomendar estudios rutinarios en aquellas mujeres con engrosamiento endometrial asintomático o sin sangrado uterino anormal. (AEDO Sócrates, 2017)

La incidencia de engrosamiento endometrial (mayor o igual a 4,5 mm) en la mujer después la menopausia varía en rangos del 3% a 17%, mientras que la incidencia de cáncer de endometrio en población general presenta una frecuencia de 1,3% a 1,7%. En estudios de necropsia se ha observado una incidencia oculta de cáncer de endometrio 2,2% a 3,1% mujeres, indicando una incidencia de base de 0,6% a 6% mujeres. (AEDO Sócrates, 2017)

La presencia de engrosamiento endometrial no sólo permite la sospecha de malignidad endometrial expresada como cáncer de endometrio e hiperplasia atípica; sino también patología benigna como pólipos e hiperplasia endometrial. La prevalencia estimada de pólipos endometriales en mujeres con sangrado posmenopáusico varía en rangos entre 13% a 50%, asimismo muchos estudios evidencian pólipo endometrial con alta prevalencia, en mujeres con engrosamiento endometrial, incluso en valores de 74%. (AEDO Sócrates, 2017)

Los estudios plantean que los pólipos pueden evolucionar, siendo la mayoría lesiones benignas pero hay algunas que pueden ser premaligno e incluso malignos. La patología maligna es identificada en el 0,5% a 4,8% de los pólipos encontrados en mujeres menopáusicas; por lo que son reconocidos como un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de endometrio. (AEDO Sócrates, 2017)

En los pólipos, los factores de riesgo asociados a malignidad endometrial, que se han descrito en forma separada o conjunta, han sido: el estado menopáusico, edad (mayor a 60 años), presencia de flujo vaginal rojo, tamaño pólipo (mayor a 40 mm), obesidad, diabetes mellitus e hipertensión arterial. Es a partir de lo anterior que existen recomendaciones de no realizar en todas las mujeres con pólipos asintomáticos cirugía y éstas deben ser valoradas de acuerdo al tamaño de los pólipos, edad y otros factores de riesgo para definir su manejo. (AEDO Sócrates, 2017)

El tamoxifeno es un modulador selectivo de los receptores de estrógeno (SERM) que se liga al receptor de estrógeno dependiendo del tejido puede tener una acción agonista o antagonista del estrógeno. En el tejido mamario el tamoxifeno tiene una acción antagónica al estrógeno, siendo usado en la actualidad como terapia adyuvante para el cáncer de mama. En cambio en el endometrio, desde el punto de vista biomolecular, tiene una actividad similar al estrógeno, lo que se ratifica en su uso clínico con una tasa de incremento del grosor endometrial en 0,75 mm al año, encontrando al cabo de 5 años de uso una media de 12 mm (rango de 6 a 21 mm) de grosor endometrial. Además se ha observado que al discontinuar la administración de tamoxifeno, ocurre un descenso en el grosor endometrial en valores de 1,27 mm por año. (AEDO Sócrates, 2017)

El uso de tamoxifeno se piensa que sería un factor de riesgo no solo para patología endometrial benigna como pólipos endometriales sino también para cáncer de endometrio, el cual sería de 2,3‰ mujeres. También se ha evidenciado que el riesgo de malignidad se incrementaría aún más en mujeres que utilizan tamoxifeno y tienen con patología endometrial previa lo que hace pensar en el tamizaje de descarte en pacientes candidatas al uso de este fármaco. (AEDO Sócrates, 2017)

La guía clínica de la ACOG para el uso de tamoxifeno y riesgo de cáncer endometrial plantea que las mujeres deben ser estratificadas en 2 grupos de riesgo basado en la existencia de patología endometrial, siendo las mujeres con patología previa un grupo de alto riesgo para desarrollar cáncer con el uso de tamoxifeno. Además al igual que la guía de práctica clínica para el engrosamiento endometrial de la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Canadá, no recomienda el uso del cribado con ultrasonido transvaginal para patología endometrial en usuarias asintomáticas de tamoxifeno. (AEDO Sócrates, 2017)

Engrosamiento endometrial y otros factores de riesgo para cáncer de endometrio

Además de las alteraciones ecográficas endometriales, así como el uso de TMX, empleo de THR con estrógenos y pólipo endometrial; se han descrito otras condiciones

de riesgo para CE, dentro de las cuales podemos señalar edad, obesidad, dieta rica en grasas, nuliparidad, síndrome del ovario poliquístico, síndrome de Lynch, hipertensión arterial, menarquia precoz, menopausia tardía⁶⁷⁻⁶⁹. La incidencia de cáncer de endometrio es menor en mujeres de raza negra pero su mortalidad global sería mayor. (AEDO Sócrates, 2017)

El síndrome de Lynch tiene una incidencia acumulada para cáncer de endometrio entre 20% y 60% para la edad de 70 años. La edad de aparición en los portadores es 47 a 50 años, en contraste a los no portadores en que se presenta en promedio a los 60 años. No hay evidencia para tamizaje en portadores de síndrome de Lynch para cáncer de endometrio, sin embargo la Sociedad Americana de Cáncer recomienda en aquellas mujeres portadoras de la condición o quienes la tengan, ofrecer anualmente biopsia endometrial desde los 35 años. (AEDO Sócrates, 2017)

Hoy podemos afirmar que no es posible indicar biopsia endometrial a todo EEA, no obstante ello pudiera ser diferente dependiendo de factores de riesgo para CE, como por ejemplo la edad, obesidad, hipertensión arterial, menopausia tardía y síndrome de Lynch^{2,51,73}. Desde lo anterior se hace necesario realizar esfuerzos tendientes a obtener estadísticas locales de para definir las conductas de acuerdo a la realidad epidemiológica.

Engrosamiento endometrial y otros hallazgos en el ultrasonido transvaginal

Smith-Bindman et al, en consideración al grosor endometrial mayor versus menor de 11 mm, estimaron el riesgo de carcinoma endometrial. Asimismo Gerber et al en el año 2001, utilizando 10 mm de punto de corte para EEA observó 13% de Carcinoma endometrial lo que contrasta respecto a los valores predictivos positivos menores al 5% cuando se utilizan puntos de corte menores o iguales a 6 mm. El contraste antes expuesto plantea que las chances de CE son mayores a mayor grosor endometrial, lo que plantea que ello debiera ser indicador para diferenciar la conducta de manejo del engrosamiento endometrial asintomático. (AEDO Sócrates, 2017)

La descripción de la USTV, además del valor del grosor endometrial debiera también incluir otros aspectos endometriales como heterogeneidad, áreas de grosor localizadas, colecciones e incremento flujo vascular. A lo anterior también debe agregarse los hallazgos miometriales tales como quistes y miomas submucosos.

La presencia de un engrosamiento endometrial, puede reflejar actividad proliferativa del endometrio, que puede ir desde un endometrio con hiperplasia simple hasta una hiperplasia compleja con atipias. El engrosamiento endometrial por ultrasonido vaginal, puede también ser indicio de alteraciones estructurales tales como septos uterinos, miomas submucosos, pólipos o adenomiosis. La tecnología actual de

evaluar los flujos vasculares por ultrasonido nos permitiría diferenciar pólipos de otras anomalías. (AEDO Sócrates, 2017)

En suma, un engrosamiento endometrial con otros posibles hallazgos patológicos en el ultrasonido endometrial, tal como aumento de la vascularización, heterogeneidad, colección endometrial o engrosamiento endometrial mayor a 11 mm, debiera aconsejar un estudio para el descarte de patología endometrial. (AEDO Sócrates, 2017)

ENGROSAMIENTO ENDOMETRIAL Y TERAPIA HORMONAL

El riesgo de hiperplasia y cáncer endometrial, está relacionado a la dosis y tiempo de uso del estrógeno y progestágeno. El uso de estrógeno sin progestina de oposición, incrementa el riesgo de hiperplasia y cáncer. El uso de terapia hormonal de reposición (THR) secuencial a largo plazo incrementaría el riesgo de malignidad, el que se vería reducido pero no eliminado, si el progestágeno es agregado por más de 10 días al mes. El uso de THR combinada continua, no incrementa el riesgo de malignidad endometrial, más aún lo revierte. Se desconoce si el uso de estrógenos por vía vaginal incrementa el riesgo de malignidad endometrial. La valoración endometrial incluyendo la histología, en mujeres usuarias de THR, debiera ser realizada en virtud del riesgo de patología, debiendo ser más activa en aquellas usuarias de estrógenos sin progestágenos de oposición respecto a aquellas THR con progestinas. (AEDO Sócrates, 2017)

A partir de lo anterior, en población después de la menopausia, existen recomendaciones obtenidas a partir de estudios randomizados y controlados, que señalan acciones preventivas que no debieran realizarse y que consisten en:

1. No debiera utilizarse el ultrasonido transvaginal para el cribado de patología endometrial, en mujeres que no sangran.
2. . La biopsia endometrial de rutina, no debe ser indicada en mujeres sin sangrado después de la menopausia.
3. En caso de sangrado uterino después de la menopausia, el estudio histológico debiera ser la regla.

En el engrosamiento endometrial, el estudio de patología endometrial, es un proceso no exento de riesgo y costos en un contexto de poca plausibilidad para cáncer de endometrio, en que la mayoría de los casos es reconocido precozmente por la presencia de metrorragia, lo que lleva a tasas de sobrevivencia elevadas; planteándose así la recomendación de no realizar investigaciones por la sola presencia de engrosamiento endometrial dado que la proporción costo/utilidad no sería adecuada

dado la baja prevalencia de cáncer de endometrio reportada en el engrosamiento endometrial asintomático. (AEDO Sócrates, 2017) Wolfman et al. Sugieren las siguientes recomendaciones según nivel de evidencia y grado de recomendación de la *Canadian Task Force on Preventive Health Care*. (AEDO Sócrates, 2017)

1. Las indicaciones de biopsia endometrial en una mujer con metrorragia después de la menopausia con endometrio mayor a 4 a 5 mm no debieran extrapolarse a mujeres sin sangramiento. (Evidencia de estudios bien diseñados de cohorte o casos control, preferiblemente de más de un centro o grupo de investigación; hay buena evidencia para recomendar la acción no preventiva). (AEDO Sócrates, 2017)

2. Mujeres con engrosamiento endometrial asintomático y otros hallazgos en ultrasonido tales como incremento flujo vascular, heterogeneidad endometrial, colección endometrial con partículas o endometrio mayor a 11 mm, debiera considerarse como candidatas a estudio endometrial. (Evidencia de estudios controlados bien diseñados sin randomización; hay buena evidencia para recomendar la acción preventiva). (Alvaro, 2012)

3. En aquellas mujeres con engrosamiento endometrial y factores de riesgo para cáncer de endometrio tales como obesidad, hipertensión y menopausia tardía, la resolución de realizar un mayor estudio endometrial debiera ser hecha caso a caso, con el adecuado consentimiento informado. (Evidencia de estudios controlados bien diseñados sin randomización; hay evidencia razonable para recomendar la acción preventiva).

4. En mujeres usuarias de tamoxifeno no debiera realizarse ultrasonido para cribado de patología endometrial. (Evidencia de estudios bien diseñados de cohorte o casos control, preferiblemente de más de un centro o grupo de investigación; hay buena evidencia para recomendar la acción no preventiva).

5. No todas las mujeres menopáusicas sin sangramiento uterino, con pólipos endometriales requieren cirugía. Mujeres con pólipos endometriales asintomáticos debieran ser seleccionadas para cirugía según criterios tales como la edad, tamaño de los pólipos y otros factores de riesgo. (Evidencia de estudios controlados bien diseñados sin randomización; hay buena evidencia para recomendar la acción preventiva).

ANTICONCEPTIVOS ORALES (ACO) Y CÁNCER DE ENDOMETRIO:

Un estudio publicado por Lancet Oncology sobre anticonceptivos orales y la reducción a largo plazo de cáncer de endometrio, proyectó que cerca de 400 mil casos de este tipo de cáncer se evitaron en países desarrollados con el uso de ACO durante los últimos 50 años y, que en los últimos 10 años la reducción fue de 200 mil.

Estos datos fueron recopilados por un metaanálisis de 36 estudios epidemiológicos que incluyeron a más de 27 mil mujeres con cáncer de endometrio (casos) y más de 100 mil controles. El estudio encontró que después de 5 años de uso de ACO, hubo una reducción del 24% en el riesgo de cáncer de endometrio. Esta reducción se persistió durante al menos 30 años después de suspender los ACO y se aplica tanto a los de dosis altas (década de los 60) como a los de dosis bajas utilizados actualmente. Con 10 a 15 años de uso de ACO, hubo una reducción del 50% en el riesgo de cáncer de endometrio. (Endometrio, 5 de agosto 2015)

Relación entre la hiperplasia endometrial y cáncer de endometrio.

La relación entre la hiperplasia y el carcinoma de endometrio está fundamentada en tres hallazgos: (Alvaro, 2012)

1. La mayoría de los adenocarcinomas tienen hiperplasias de endometrio previas. Este hecho hoy en día es excepcional porque las hiperplasias son tratadas cuando se diagnostican. En la bibliografía podemos encontrar la existencia de hiperplasias antes del cáncer en el 33-75% de los adenocarcinomas
2. Estudios prospectivos de seguimiento de hiperplasias. Depende del tipo de hiperplasia. La hiperplasia glándula-quística evoluciona en el 0.4% a cáncer mientras que la hiperplasia atípica entre el 12 y el 57%. En un estudio clásico de Kurman et al. Se malignizan el 1% de las hiperplasias simples, el 3 % de las complejas, el 8% de las simples con atipia y el 29% de las complejas con atipias En una reciente publicación la evolución de la hiperplasia atípica a carcinoma ocurre en el 52%
3. Coincidencia de la hiperplasia atípica con el carcinoma en el estudio del útero tras la histerectomía que es del 19%, aunque puede llegar al 40-42%. El factor más importante para la progresión de la hiperplasia endometrial es la atipia celular. Como ya se ha comentado, en la patogénesis del carcinoma de endometrio los estrógenos tienen una función clara porque alteran la expresión de genes que regulan señales celulares que controlan el crecimiento celular.

El 10% de las hemorragias uterinas anormales y el 15% de las metrorragias en la menopausia son causadas por hiperplasias de endometrio. Por lo tanto ante una mujer que consulta por una hemorragia uterina anormal se debe descartar la posibilidad de su existencia. El diagnóstico sólo puede ser histológico por lo que debemos seleccionar aquellas mujeres en las que debe tomarse una biopsia endometrial teniendo en cuenta los factores de riesgo conocidos. Las pacientes subsidiarias de biopsia endometrial son:

- Mujeres > 40 años con hemorragia uterina anormal.

Mujeres < 40 años con hemorragia uterina anormal y factores de riesgo asociados (anovulación crónica, obesidad, tamoxifeno, diabetes, historia familiar de cáncer endometrial, de ovario, de mama o de colon).

No respuesta a tratamiento para hemorragia uterina anormal.

- Mujeres con útero con terapia hormonal sustitutiva con estrógenos solos
- Presencia de células con atipia glandular en la citología cervical.
- Presencia de células endometriales en la citología cervical en mujeres > 40 años.
- Mujeres con síndrome hereditario de cáncer colorectal sin poliposis (Alvaro, 2012) (Alvaro, 2012)

HIPÓTESIS

Existen factores de riesgo asociados a la hiperplasia endometrial atípica y al adenocarcinoma de endometrio que incrementan la probabilidad de desarrollarse a partir de patologías precursoras.

DISEÑO METODOLÓGICO

Tipo de estudio: Estudio analítico, retrospectivo, observacional de casos y controles que se realizará en el área de la consulta externa del Hospital Alemán Nicaragüense.

Enfoque del estudio: La presente investigación tendrá un enfoque cuantitativo ya que pretende demostrar los factores de riesgo asociados a la hiperplasia endometrial atípica y adenocarcinoma de endometrio basados en una hipótesis que se planteó posterior a la revisión de bibliografías actualizadas y con evidencia científica. Se revisaron los expedientes de mujeres con diagnóstico de hiperplasia endometrial y cáncer de endometrio y se analizó la asociación con cada factor expuesto a la enfermedad a su vez se realizaron pruebas estadísticas para determinar con mayor exactitud esa fuerza de asociación.

Unidad de análisis: Fueron los expedientes clínicos y reportes patológicos de biopsia de endometrio tomadas con la técnica de aspiración de la cavidad uterina a mujeres con diagnóstico engrosamiento endometrial por ultrasonografía o por sangrado uterino anormal y/o postmenopáusico.

Universo y muestra: El Universo fueron 2500 mujeres que el total de mujeres que acudieron a la consulta externa con diagnóstico de sangrado uterino anormal en el período de estudio, la muestra la conformaron 74 mujeres las que se distribuyeron en tres grupos según el diagnóstico de la biopsia de endometrio realizada en el mismo período de estudio. El primer grupo o “casos”, la conformaron 20 mujeres (27%) con diagnóstico por patología de hiperplasia endometrial compleja con o sin atipia o adenocarcinoma de endometrio, el segundo grupo o “controles” la que a su vez se subdividió en grupo A conformada por 32 mujeres (34%) con reporte de biopsia positiva a hiperplasia endometrial simple y el grupo B fue conformado por 22 mujeres con reporte de biopsia negativa a hiperplasia endometrial. La división de la muestra en un grupo de casos y dos grupos controles se realizó con la finalidad de poder comparar a las mujeres que presentaron el tipo hiperplasia endometrial que tiene alto riesgo de evolucionar a adenocarcinoma y las que ya evolucionaron a esta patología maligna con el grupo de mujeres que tienen diagnóstico de hiperplasia endometrial simple que el tipo de hiperplasia con un bajo riesgo de progresar a malignidad y al mismo tiempo comparar el grupo de casos con el grupo de mujeres cuyo reporte de biopsia fue negativo a hiperplasia endometrial (grupo B). La relación del grupo de casos con el grupo control B tuvo un aproximado de 2 a 1 (2 controles para un caso) y con el grupo B fue de 1 a 1 (un control para un caso).

Para los fines del presente estudio tanto en el grupo de los casos como en el grupo control se incluyeron solo mujeres con un reporte de biopsia de endometrio

realizada en el período de estudio y que la indicación para realizar la biopsia haya sido un reporte sonográfico de “engrosamiento endometrial” asociada o no a sangrado uterino anormal y de esta manera los controles fueran representativos de la población que dió origen a los casos. A excepción de los casos que reporten malignidad en pieza uterina posterior a realizarle histerectomía por otra causa.

Tipo de muestreo: La selección de la muestra tanto los casos como los controles se realizó a través de la revisión del libro de registro de los reportes de las biopsias y en el libro de sala de operaciones donde se anotan todos los procedimientos quirúrgicos incluyendo la aspiración o legrado uterino que se realizaron en el período de estudio. Posterior a la búsqueda de los casos se solicitaron los expedientes al servicio de estadísticas, para proceder a seleccionar el grupo que será incluido en los casos y en los controles, para la selección los de la muestra se consideraron los criterios de inclusión y de exclusión.

Criterios de inclusión:

- Mujeres mayores de 25 años con reporte de ultrasonido de engrosamiento endometrial y/o historia de sangrado uterino anormal pre o posmenopáusico en el período de Enero 2014 a Diciembre 2017.
- Mujeres con un reporte de biopsia de endometrio realizado en el período de estudio e indicado por diagnóstico de engrosamiento endometrial por ultrasonido y/o asociado a sangrado uterino anormal o sangrado postmenopáusico.
- Toda mujer con diagnóstico de adenocarcinoma endometrial ya sea por biopsia de endometrio o de útero posterior a realizarle histerectomía por otra causa.

Criterios de exclusión:

- Mujeres que a pesar de tener diagnóstico por ultrasonido de engrosamiento endometrial no tenga estudio histopatológico o biopsia de endometrio.
- Mujeres con reporte de biopsia de endometrio de carcinoma de células escamosas.
- Mujeres con datos incompletos en el expediente.

Cálculo de la muestra: Para calcular el tamaño de la muestra primeramente se investigó la frecuencia o prevalencia de la hiperplasia endometrial en diferentes países la que osciló en un 15%. Por tanto la frecuencia de la exposición de los casos se calculó con la siguiente fórmula:

- $P_1 = w p_2 / (1-p_2) + w p_2 =$
- $P_1 = 3 \times 0.40 / (1 - 0.40) + 3 \times 0.40 = 0.67$
- $P_1: 0.65$
 - Donde p_1 es la frecuencia de exposición o prevalencia entre los casos que es de un 15%
 - p_2 es la frecuencia de exposición o prevalencia de los controles, que se estima según la literatura consultada una prevalencia de los controles del 40%
 - W : es el valor estimado del OR que se asignó el valor de 3
 - $Z_{1-\alpha} = 1,96$. Es la distribución estándar normal seleccionada para el estudio, se le asignó un nivel de seguridad o riesgo de cometer un error estadístico tipo I del 90%, $\alpha = 0.10$.
 - $Z_{1-\beta} = 0,84$. Es la potencia estadística del estudio que se trabajó con 80% el riesgo de cometer el error tipo 2.

$$n = \frac{\left[z_{1-\alpha/2} \sqrt{2p(1-p)} + z_{1-\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

Considerando:

- Frecuencia de exposición de los controles de 40%,
- El OR previsto de 3
- Nivel de seguridad del 90%
- Poder estadístico de 80
- El resultado fue un total de 70 pacientes.

Técnica de recolección de la información.

- Se diseñó un instrumento de recolección de la información donde se plasmaron las variables del estudio. La variable dependiente hiperplasia endometrial atípica y cáncer de endometrio.
- Las variables independientes: Edad, menarca, paridad, edad de la menopausia, diabetes, hipertensión, obesidad, uso de anticonceptivos hormonales, tabaquismo.
- Se solicitó la autorización del personal responsable, explicando los objetivos del estudio y de esta manera solicitar los expedientes clínicos de las mujeres seleccionadas al servicio de estadística para llenar la ficha de recolección, la información se introducirá en el programa SPSS versión 22 para la distribución de las variables de forma medible en nominal u ordinal.

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

OBJETIVO 1: Características sociodemográficas

VARIABLE	TIPO	DEFINICION	ESCALA	INDICADORES
Edad	Cuantitativa continua	Años de vida cumplidos al momento del estudio	25 a 34 años 35 a 49 años 50 a 64 años 65 a más	Porcentaje de mujeres según grupo de edad
Escolaridad	Cualitativa Ordinal	Nivel de estudio cursado al momento del diagnóstico	Ninguno Primaria Secundaria Universitaria Profesional	Total de mujeres según nivel de escolaridad
Menopausia	Cualitativa nominal	Pacientes con cese de la menstruación por más de un año.	Si No	Porcentaje de mujeres en la menopausia

Objetivo 2: Factores asociados a la hiperplasia endometrial

VARIABLE	TIPO	DEFINICIÓN	ESCALA	INDICADOR
Diagnóstico por biopsia de endometrio	Cualitativa nominal	Patología reportada como un hallazgo histológico asociada al engrosamiento endometrial	Cambios reactivos Hiperplasia simple Hiperplasia compleja con o sin atipia Adeno Carcinoma	Porcentaje de mujeres según los hallazgos en la biopsia endometrial
Sangrado uterino anormal	Cualitativa nominal	Sangrado proveniente del útero de intensidad variable muchas veces de causa hormonal	Si No	Porcentaje de mujeres con sangrado uterino anormal
IMC	Cuantitativa continua	parámetro utilizado para valorar el edo nutricional en base a la masa corporal	Bajo: <=19 Normal: 20 a 24 Sobrepeso: 25 a 29 Obesa 30 a más	Porcentaje de mujeres según el IMC

Ovarios poliquísticos o anovulación según historia	Cualitativa nominal	Mujeres con historia refirieron o presentan datos de ovarios poliquísticos o anovulación	Si No	Porcentaje de mujeres con ovarios poliquísticos o anovulación
HTA crónica	Cualitativa nominal	Mujeres cuya enfermedad se asocia a un cuadro de elevación de la presión arterial	Si No	Porcentaje de mujeres con HTA crónica
Diabetes	Cualitativa nominal	Patología crónica caracterizada por alteración en el metabolismo de la glucosa y se asocia a la hiperplasia endometrial	Si No	Porcentaje de mujeres con diabetes

OBJETIVO 3: Factores de riesgo asociados a lesiones atípicas y cáncer de endometrio.

VARIABLE	TIPO	DEFINICIÓN	ESCALA	INDICADOR
Edad mayor de 50 años	Cualitativa nominal	Mujeres que al momento de realizarle la biopsia cursen en edad mayor de 50 años	Si No	Porcentaje de mujeres mayores de 50 años
Menopausia tardía	Cualitativa nominal	Aparición de la menopausia después de los 50 años	Si No	Porcentaje de mujeres que presentaron menopausia tardía
Menarca temprana	Cualitativa nominal	Aparición de la primera menstruación antes de los 13 años	Si No	Porcentaje de mujeres con menarca antes de los 13
Bajo nivel de escolaridad	Cualitativa nominal	Mujeres que solo llegaron a la primaria o sin escolaridad	Si No	Porcentaje de mujeres con baja escolaridad
Obesidad	Cualitativa nominal	Mujeres con IMC mayor de 30	Si No	Porcentaje de mujeres obesas

Nuliparidad o menor de tres partos	Cualitativa nominal	Historia de haber tenido menos de tres partos o hijos	Si No	Porcentaje de mujeres con menos de tres hijos
Uso de ACO por 5 a más años	Cualitativa nominal	Mujeres que refirieron haber utilizado ACO por 5 a más años	Si No	Porcentaje de mujeres que refirieron uso
HTA crónica	Cualitativa nominal	Mujeres cuya enfermedad se asocia a un cuadro de elevación de la presión arterial	Si No	Porcentaje de mujeres con HTA crónica
Diabetes	Cualitativa nominal	Patología crónica caracterizada por alteración en el metabolismo de la glucosa y se asocia a la hiperplasia endometrial	Si No	Porcentaje de mujeres con diabetes
Sangrado postmenopáusico o intermenstrual	Cualitativa nominal	Historia de sangrado posterior al cese de su menstruación o de carácter intermitente en la pre menopausia	Si No	Porcentaje de mujeres con sangrado post o peri menopausico
Terapia hormonal de reemplazo (THR)	Cualitativa nominal	Historia actual o pasada de recibir hormonas exógenas	Si No	Porcentaje de mujeres con THR
Fumado	Cualitativa nominal	Historia de consumo de tabaco al momento del diagnostico	Si No	Porcentaje de mujeres que refirieron fumar

OBJETIVO 4: Relación del engrosamiento endometrial y patologías malignas o benignas de endometrio.

VARIABLE	TIPO	DEFINICIÓN	ESCALA	INDICADOR
Engrosamiento endometrial	Cuantitativa continua	Medida en mm del endometrio por ultrasonido	numérica	Porcentaje según grosor de endometrio
Relación con del patologías del endometrio	Cualitativa nominal	Grosor del endometrio relacionado con el cáncer un otra patología de endometrio	Si No	Grado de asociación entre ambas

RESULTADOS

El total de pacientes recopiladas en el estudio fueron 74, las que se dividieron en 3 grupos. El primer grupo denominado grupo de casos las constituyeron 20 mujeres (27%) con diagnóstico patológico de hiperplasia endometrial compleja con atipia y sin atipia, y adenocarcinoma de endometrio, el segundo grupo denominado grupo control el que se subdividió en dos grupos (grupo A y grupo B). El grupo A lo conformaron 32 mujeres(43%), con diagnóstico de hiperplasia endometrial simple y el grupo B fue conformada por 22 mujeres (30%) con reportes de patología considerados como alteraciones de causa hormonal pero sin llegar a la hiperplasia tales como endometrio proliferativo, secretor, pseudodecidual y atrófico las que tienen una evolución benigna.

La edad promedio de las mujeres incluidas en el estudio fue de 50 años, la mitad de las mujeres tenían menos de 50 años y la otra mitad tenían 50 años o más. El rango de edad más frecuente en las mujeres del estudio fue el rango de 35 a 49 años (39%), siguiéndole en frecuencia las mayores de 60 años (26%), las mujeres menores de 35 años se presentaron en un porcentaje menor (12%). En relación a la distribución de las patologías del endometrio tanto benignas como premalignas y malignas y los grupos de edad, se observó que las mujeres menores de 50 años solo presentaron en los reportes de biopsia alteraciones de tipo hormonal (67% en las menores de 35 años y 42% las de 35 a 49 años) e hiperplasia endometrial simple (33% en las menores de 35 años y 58% en las del rango de 35 a 49 años). A diferencia del grupo de mujeres mayores de 50 años, donde se presentaron los reportes de biopsia positivos a adenocarcinoma e hiperplasia endometrial de alto grado o atípicas (47% en el grupo de 50 a 59 años y en un porcentaje mayor en las que tenían 60 años o más (63%). En este rango de edad es donde se presentó el menor porcentaje de hiperplasia simple que es la de evolución benigna, así también el menor porcentaje del otro grupo de alteraciones benignas secundaria a los cambios hormonales. A medida que que aumentaba la edad se presentaron con menor frecuencia este tipo de alteraciones benignas, al igual que los reportes en la biopsia de hiperplasia endometrial simple y se incrementó las de carácter maligno o las hiperplasias complejas con atipia y en menor grado las sin atipia. Las formas clínicas de hiperplasia en los reportes de biopsia endometrial fue hiperplasia endometrial simple en el 61%, adenocarcinoma en el 25% y las hiperplasias atípicas en el 14% de los reportes.

En relación al nivel de escolaridad que refirieron las mujeres del estudio se observó la mayoría tenían nivel bajo o muy bajo (60%) ya que solo llegaron a la primaria o no fueron a la escuela. El 32% llegaron a un nivel de secundaria sin concluirla y solo el 8% tenían algún nivel universitario. Al distribuir la escolaridad en los diferentes grupos de estudio (casos y controles), se observó que la mayoría de las mujeres que tenían el nivel de escolaridad más bajo fueron las que presentaron las

lesiones de endometrio de alto grado y adenocarcinoma (72%) y el pequeño grupo que llegó a la universidad presentaron un mayor porcentaje de reportes de biopsia con cambios hormonales benignos en el endometrio que lesiones malignas o de alto grado (16% y 8% respectivamente), igual se observó en las mujeres que llegaron a la secundaria a que este grupo también presentaron mayor porcentaje de reportes con estos cambios benignos que lesiones malignas (36% y 20% respectivamente).

El promedio de IMC corporal de las mujeres del estudio fue 33, con un valor máximo de 48. Al excluir a las mujeres con reportes de biopsias sin hiperplasia endometrial, el IMC se elevó a 34. Al calcular el IMC en el grupo de los casos (hiperplasia endometrial de alto grado y adenocarcinoma), el promedio de IMC fue menor de 34. Al relacionar el IMC y los reportes de biopsia se observó que las mujeres con un IMC en el rango normal (20 a 24), los reportes de biopsia de endometrio fueron negativos a adenocarcinoma o a hiperplasia de endometrio atípica y con el 50% de los reportes con hiperplasia endometrial simple y el otro 50% con reportes sin hiperplasia, las que se encontraban en sobrepeso (25 a 29 de IMC), presentaron el menor porcentaje de casos malignos o premalignos de alto grado (21%), a diferencia de las mujeres con IMC mayor ya que en estos grupos los casos positivos a adenocarcinoma de endometrio fue mayor. Las mujeres con obesidad mórbida presentaron con una mayor frecuencia casos de hiperplasia simple (48%).

En relación a los factores asociados a la hiperplasia endometrial se encontró que el sangrado uterino anormal fue referido en el 85% de las pacientes con engrosamiento endometrial, de estas el 41% tenían diagnóstico de hiperplasia endometrial simple y el 26% tenían reportes de hiperplasia atípica y adenocarcinoma. La tercera parte de mujeres sin hiperplasia cursaron con sangrado uterino anormal. La hemorragia transvaginal se asoció a la hiperplasia endometrial simple en el 44% y a la atípica y cáncer de endometrio en el 24%, las mujeres con reportes de biopsia negativa a hiperplasia presentaron hemorragia en el 32%

El 26% del total de mujeres eran diabéticas, y de estas el 42% tanto del grupo con hiperplasia endometrial simple como las de alto grado se asociaron a esta patología, el pequeño grupo restante (16%) se encontró en el grupo de mujeres sin hiperplasia. En relación a la hipertensión arterial como factor asociado a la hiperplasia endometrial se observó una prevalencia de 43% en el grupo de estudio, con un 44% de frecuencia en las mujeres con hiperplasia endometrial simple y un 38% en el grupo de mujeres con hiperplasia de alto grado y adenocarcinoma.

La obesidad como factor asociado se presentó en el 43% de mujeres con hiperplasia simple y en 32% con adenocarcinoma y lesiones de alto grado, las mujeres sin hiperplasia en el reporte de la biopsia (grupo control) presentaron un menor porcentaje de obesidad (25%) y un mayor porcentaje de sobrepeso (50%)

Cerca de la mitad de las mujeres del estudio (49%) refirieron que se encontraban en la menopausia al momento del diagnóstico de hiperplasia o adenocarcinoma, Con una edad promedio de inicio de 48.5 años. El síntoma más característico en este grupo fue el sangrado postmenopáusico (70%)

El promedio del grosor del endometrio reportado por ultrasonido pélvico o abdominal para el diagnóstico de engrosamiento endometrial y antes de la realización de la biopsia fue 15,72 mm, con una moda de 15 mm y valor máximo de 29 mm. Este promedio varió en el grupo de mujeres con hiperplasia endometrial de alto grado y adenocarcinoma (grupo de casos) presentando un valor de 12.5 mm, con un valor mínimo de 4 y un máximo de 26, a diferencia del grupo con reporte de biopsia de hiperplasia endometrial cuyo promedio del grosor que fue de 17 mm, una máxima de 29 y un grosor mínimo de 13 mm. Incluir los valores del engrosamiento endometrial en los diferentes grupos de estudio se observó que las mujeres con reportes positivos a adenocarcinoma y a hiperplasia atípica presentaron en mayor porcentaje grosor de endometrio menor de 15 mm y las que tenían hiperplasia simple, tenían valores más altos de engrosamiento endometrial (mayores de 15 mm). Lo mismo se observó en el grupo de mujeres sin hiperplasia ya que la mayoría de ellas (80%) presentaron grosor de endometrio previo a la biopsia mayor de 15 mm. El 56% de mujeres con menopausia establecida presentaron un engrosamiento endometrial previo a la biopsia de 15 mm, la mayoría de mujeres sin menopausia (83%), presentaron un engrosamiento endometrial mayor de 15 mm.

ANÁLISIS DE RESULTADOS

Se realizó un estudio de casos y controles para analizar los factores de factores de riesgo que influyen en el desarrollo del adenocarcinoma de endometrio partiendo de una lesión precursora como es la hiperplasia endometrial simple y pasando por las lesiones precursoras de alto grado como son la hiperplasia endometrial compleja con y sin atipia. Todas las formas de hiperplasia endometrial a excepción de la simple tienen riesgo de desarrollar un cáncer endometrial. (Alvaro, 2012) (Endometrio), 2018) (CELORIO, 1987)

Para el análisis comparativo del estudio, el total de la muestra se dividió en dos grupos caracterizado de la siguiente manera. El primer grupo o “casos” se conformó por 20 mujeres (27% del total) las cuales 13 de ellas tenían diagnóstico de adenocarcinoma de endometrio y en las 7 restantes el diagnóstico fue de hiperplasia compleja con atipia e hiperplasia compleja sin atipia. El segundo grupo de estudio o “controles” la conformó un total de 54 mujeres que para fines comparativos se distribuyeron en dos subgrupos. El control A fue un total de 32 mujeres (43%) con diagnóstico de hiperplasia endometrial simple sin atipia que se asociaban o no a la presencia de pólipo endometrial, el grupo control B se conformó por 22 mujeres que también se les realizó biopsia de endometrio por engrosamiento endometrial y cuyo reporte fue negativo de hiperplasia reportando hallazgos secundarios a cambios hormonales como endometrio secretor, proliferativo, pseudodecidual y atrófico. Todas las pacientes del estudio tenían diagnóstico de engrosamiento endometrial por ultrasonido ya sea pélvico o transvaginal razón por la cual se les indicó biopsia de endometrio muestra que fue tomada por aspiración de la cavidad endometrial a excepción de una paciente que se le realizó histerectomía abdominal y el reporte patológico de la pieza fue un adenocarcinoma de endometrio motivo por el cual se incluyó en el estudio. (Salud, diciembre. 2013)

Analizando la edad de las mujeres, el rango de mayor frecuencia fueron las que se encontraban entre los 35 a 49 años (39%), edad en la que se presenta la hiperplasia endometrial a consecuencia del estímulo estrogénico a nivel del endometrio que puede presentarse en mujeres obesas o con ovarios poliquísticos patologías que suelen diagnosticarse en este rango de edad. (Alvaro, 2012) La edad promedio de las mujeres del estudio fue de 50 años, observando que la mitad de ellas tenían menos de 50 años y la otra mitad tenían 50 o más. Dado que el cáncer de endometrio es una patología que se presenta en mujeres mayores la mayoría en la postmenopausia la cuarta parte de las mujeres de la muestra se encontraban en edades entre los 60 a 74 años, al analizar por separado los casos y los controles se observó que el total de mujeres con diagnóstico de adenocarcinoma e hiperplasia endometrial atípica eran mayores de 50

años y la mayoría de mujeres sin diagnóstico de hiperplasia (67%) eran menores de 35 años. A diferencia de las mujeres con hiperplasia o pólipos endometriales cuya frecuencia se distribuyó en todos los rangos de edad.

Considerando el nivel de escolaridad como un factor determinante del nivel de pobreza y un parámetro que se puede utilizar para medir el nivel de conocimiento demostrando la evidencia que mujeres con escolaridad menor de noveno grado acuden hasta 12 veces menos a las unidades de salud para realizarse pruebas de tamizaje o para acudir por problemas de salud. En este estudio se observó que la mayoría de las mujeres (60%) tenían un nivel escolar bajo o ausente ya que el 9% no sabían leer, observando que en este grupo de mujeres se presentaron el mayor porcentaje de patologías malignas o los tipos de hiperplasia atípica (72%). Al comparar los grupos de más bajo nivel escolar con las de mayor nivel se observó que en el primer grupo se presentó una mayor frecuencia de adenocarcinoma (16%/8%), porcentaje que se invierte en el grupo de mujeres con mayor nivel escolar ya que la frecuencia de patologías benignas fue mayor (16%/5%). OR: 2.95; p: 0.05; IC: 1,02 a 10.55 (Salud, diciembre. 2013)

En relación a las formas clínicas de hiperplasia que arrojaron los estudios de la biopsia de endometrio, el 61% fueron casos de hiperplasia simple (32 casos), el 25% fueron casos de adenocarcinoma (13 casos) y el 14% casos de hiperplasia compleja (4 casos con atipia y 3 sin atipia) La relación observada entre el cáncer de endometrio y las lesiones precursoras de alto grado fue de 2:1 relación que se encuentra invertida al compararla con otros tipos de cáncer lo que se explica por el hecho que el diagnóstico de este tipo de cáncer por la falta de un tamizaje accesible para la población suele hacerse de forma tardía, lo que puede afectar el pronóstico de estas mujeres a pesar que se ha demostrado que es un cáncer la mayoría de las veces curable cuando es detectado tempranamente o en sus etapas precursoras. (Sofía, 2006) (Alvaro, 2012) (Especialidad, 2011) (Oncológicas, 2016)

Al analizar la paridad en los grupos de estudio se observó que mujeres con menos de tres hijos y las que se refirieron tres o más, presentaron el mismo porcentaje tanto en los casos que presentaron adenocarcinoma y lesiones de endometrio de alto grado, como en los dos grupos control. (Alvaro, 2012) (Indira) A diferencia de lo reportado en algunos estudios en los que refieren que mujeres con dos o menos hijos tienen mayor riesgo de presentar adenocarcinoma al compararlas con mujeres que han tenido mayor número de hijos. En este estudio no se observó lo antes mencionado.

Cuando se analizó el nivel de escolaridad en los grupos de estudio se observó que las mayoría tenían un nivel bajo (solo primaria o ninguno). Al analizar los diferentes grupos se encontró que el 75% de los casos se encontraban en el nivel bajo, a diferencia de lo observado en el grupo de mujeres sin hiperplasia ya que en este grupo

la mayoría (58%) tenían un nivel escolar medio o superior con una diferencia estadísticamente significativa. El poco conocimiento que tienen las mujeres de baja escolaridad no les permite discernir entre el riesgo que presentan cuando aparecen síntomas como un sangrado en la postmenopausia, o no logran adquirir conciencia sobre la importancia del auto cuidado de su salud, así también muchas veces se debe a la poca accesibilidad que tienen estas mujeres para acudir a las unidades de salud o para realizarse estudios como un ultrasonido transvaginal o pélvico.

La obesidad se ha relacionado estrechamente con el desarrollo de hiperplasia endometrial debido a las altas concentraciones de estrógeno endógeno producidos por el tejido graso con la siguiente estimulación persistente a nivel del endometrio. (Alejandra, Julio 2006) (Alvaro, 2012) (Carlos & Claudia, 2013) (Sofía, 2006) En el estudio, la mayoría de las mujeres eran obesas (72%) y la otra parte (20%) se encontraban en sobrepeso, lo que explica la presencia del engrosamiento del endometrio reportado por los ultrasonidos realizados y los hallazgos reportados en la biopsia las que fueron desde alteraciones por cambios hormonales benignos como un endometrio secretor o proliferativo hasta una hiperplasia endometrial o un adenocarcinoma, patologías que se ha demostrado estar relacionadas con la obesidad de estas mujeres. El promedio del IMC de las mujeres del estudio fue de 33, valor que llegó a 34 cuando se excluyó a las mujeres sin hiperplasia. Al relacionar el IMC y los grupos de estudio se observó que las mujeres con hiperplasia endometrial simple presentaron dos veces más en frecuencia los valores más altos de IMC al compararlos con los casos de adenocarcinoma (48%/24% en el IMC mayor de 35), lo que explica el estímulo estrogénico constante que tienen las mujeres con hiperplasia endometrial sobre el endometrio lo que después de varios años (hasta 30) sin no es tratada llegan a desarrollar un cáncer de endometrio. (Alvaro, 2012) (Endometrio, 5 de agosto 2015) La evidencia ha demostrado que mujeres con IMC mayor o igual de 40 tiene un mejor pronóstico en los casos de adenocarcinoma o una evolución más benigna en los casos de hiperplasia endometrial hallazgo que podría considerarse contradictorio. (Alvaro, 2012)

Al analizar la historia de sangrado uterino anormal o períodos de hemorragias en las mujeres con engrosamiento endometrial por diferentes causas se observó que el 67% de las mujeres del estudio presentaron hemorragias de hasta un mes de evolución o más, y el 85% refirieron sangrado uterino anormal de varios meses o hasta un año de evolución, observando que el mayor porcentaje de estos eventos ginecológicos se presentó en mujeres con hiperplasia endometrial (46% y 42% respectivamente), este porcentaje fue cerca de dos veces mayor al compararlo con las mujeres con diagnóstico de adenocarcinoma o hiperplasia endometrial atípica (25% y 31% respectivamente). Las mujeres con reportes de biopsia sin hiperplasia presentaron con menos frecuencia estos tipos de sangrado, habiendo ocasiones en que este grupo de

mujeres a pesar de no tener historia de sangrados y por el simple hecho de presentar un endometrio engrosado se les realiza biopsia cuando la evidencia concluye no ameritarlo. (AEDO Sócrates, 2017) (Sofía, 2006)

En relación a la diabetes y a la hipertensión arterial como factores de riesgo asociado a la hiperplasia endometrial se observó que el 25% de las mujeres con hiperplasia endometrial presentaron diabetes y el 56% padecían de HTA al momento del diagnóstico. Al compararlo con las mujeres positivas a adenocarcinoma se observó que también en estas mujeres ambas patologías se presentaron en un 40% al comparar la frecuencia de estas patologías en mujeres sin hallazgos de hiperplasia estas presentaron un porcentaje menor. (13% de diabetes y 27% de HTA) observando en ambos grupos una diferencia con significancia estadística (OR: 2.95; p: 0.05; IC: 1,02 a 10.55 en los casos de diabetes y OR: 2.20, p: 0.03, IC:1.09 a 4.75) La asociación entre la hiperplasia endometrial y el cáncer de endometrio se demostró en este estudio ya que ambas compartieron estos factores de riesgo hallazgos observados y que coinciden con la bibliografía consultada. (Alvaro, 2012) (GARCÍA Ernesto, 2010) (PERERA Orlando, 2014) (Indira)

Al analizar la obesidad como factor de riesgo asociado a la hiperplasia endometrial y al cáncer de endometrio se observó que la mayoría de las mujeres de ambos grupos eran obesas (69% y 80% respectivamente) presentando un porcentaje menor las mujeres sin hiperplasia (59%) diferencia que no fue estadísticamente significativa, La obesidad muchas veces lo que hace es un sinergismo con enfermedades como la diabetes e HTA por lo que puede estar presente en otras patologías del endometrio de causa hormonal. (Carlos & Claudia, 2'013)

En relación a la menarca, el promedio de aparición en el grupo de estudio fue de 12.5 años, con una edad mínima de 10 años y una edad máxima de 16 años. Muchos estudios realizados han considerado que la menarca temprana es un factor de riesgo para el cáncer de endometrio más aún que la menopausia tardía. (Alvaro, 2012) (SEGO) Analizando este factor en los grupos de estudio se observó que las mujeres con cáncer de endometrio e hiperplasia atípica presentaron similar porcentaje en los casos de menarca temprana y menarca tardía (48% y 52% respectivamente) pero al compararlo con la menarca en mujeres sin hiperplasia en los reportes de biopsia (controles B), se observó que estas mujeres presentaron mayor frecuencia de menarca tardía (68%) lo que aumenta el riesgo de cáncer de endometrio en mujeres con menarca temprana aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. OR: 1.95; (IC: 0.60-6.80)

La menopausia establecida es un factor de riesgo asociado a las lesiones malignas o premalignas de alto grado de endometrio (GARCÍA Ernesto, 2010) (LETHABI A, 1999) (Alvaro, 2012). La mitad de las mujeres en el estudio (49%), tenían

una menopausia establecida, con una edad promedio de aparición de 48.5, la edad mínima de presentarse fue a los 33 años y la máxima de 56 años, la edad de aparición que más frecuente refirieron las pacientes fue 50 años. Al relacionar la presencia de menopausia en los grupos de estudio se observó que la mayoría de las mujeres que refirieron encontrarse en la menopausia se encontraban en el grupo de casos (adenocarcinoma e hiperplasia endometrial atípica), a diferencia de las que no se encontraban aún en esa etapa, ya que en este grupo se encontraron en el 50% reportes de biopsias negativas a hiperplasia y en un porcentaje un poco menor (47%) reportes de hiperplasia simple. La menopausia establecida se considera un factor de riesgo para el adenocarcinoma de endometrio Según la bibliografía consultada, aún no se ha esclarecido si la menopausia tardía es un factor de riesgo para el adenocarcinoma de endometrio. En relación a la edad de inicio de la menopausia en las mujeres del estudio se observó que en el 58% de los casos fue después de los 50 años y en el 57% del grupo de mujeres con hiperplasia endometrial simple (control A) fue antes de los 50 años, si bien es cierto que en el grupo de los casos la menopausia tardía se presentó en un mayor porcentaje la diferencia no fue estadísticamente significativa. OR: 1.40; p 0.5; IC: 0.70 a 2.75) Al igual que la bibliografía consultada no se ha podido establecer la menopausia tardía como un factor de riesgo del cáncer de endometrio. (Alvaro, 2012) (María Fernanda) (Oncológicas, 2016). Al analizar el sangrado posmenopáusico como factor de riesgo para el cáncer de endometrio se observó que las mujeres que presentan este tipo de sangrado tienen más mayor riesgo de evolucionar a cáncer de endometrio. (OR: 5.33; p: 0.03; IC: 1.06-22)

Algunos estudios de metaanálisis han encontrado en sus hallazgos que los anticonceptivos orales tiene un efecto protector para el cáncer de endometrio, el cual se mantiene varios años después de suspender este método anticonceptivo. En este estudio a pesar que el porcentaje de mujeres que refirieron haber utilizado ACO fue bajo (22%), la mayoría de estas mujeres se encontraban en el grupo control. (Endometrio, 5 de agosto 2015) (SEGO)

En relación al fumado algunos estudios lo han considerado que tienen cierto efecto protector para el cáncer de endometrio, en el estudio el 20% de mujeres en el grupo de los casos y el 6% en el grupo control refirieron fumar al momento del diagnóstico.

Al analizar el engrosamiento endometrial en las mujeres del estudio se observó una media de 15.7 mm, grosor que varió en los diferentes grupos de estudio y observando que las mujeres con hiperplasia endometrial atípica y adenocarcinoma presentaron el grosor promedio menor que los grupos control (12.5 mm), y en ambos grupos controles el grosor promedio fue similar (17 mm). El 40% de mujeres en grupo de los “casos” presentaron un engrosamiento endometrial de 10 mm o menos, a diferencia de los dos grupos control que predominó un engrosamiento endometrial mayor de 10 mm (85% en

el grupo A y 91% en el grupo B), llegando a engrosamientos mayores de 20 mm, con una diferencia estadísticamente significativa. (OR: 6; p: 0.03; IC: 2.50 A 16.09). Si se analizan solamente las mujeres con menopausia establecida (49%), este hallazgo persistió de igual manera en el 42% de los casos y engrosamientos mayores de 10 mm predominaron en el 79% y 100% de los grupos controles encontrando también significancia estadística. (RR:3.28, p: 0.05, IC: 1.10 a 9.80) Esto se traduce en que mujeres con menopausia establecida y con engrosamiento endometrial que no sobrepasa los 10 mm, tiene 6 veces mayor probabilidad que se trate de un adenocarcinoma o una hiperplasia endometrial atípica con alto riesgo de evolucionar a cáncer.. Varios autores han tratado de definir un punto de corte para tratar de diferenciar entre un proceso maligno endometrial de uno benigno ya que en estos últimos principalmente en los casos de hiperplasia endometrial simple o en los pólipos u otra patología pueden presentarse endometrios con grosor mayor de 20 mm y esto no quiere decir que se trata de malignidad. Estos estudios consideran 10 mm como un grosor apropiado para decidir al grupo de mujeres que se beneficiaría con la biopsia endometrial considerando siempre los factores de riesgo ya demostrados en la evidencia científica. (AEDO Sócrates, 2017) (GARCÍA Ernesto, 2010) (María Fernanda) (PERERA Orlando, 2014)

Al analizar la relación entre el grosor del endometrio y el riesgo de adenocarcinoma, se observó que las mujeres con esta patología maligna, presentaron un grosor de endometrio menor de 15 mm a diferencia de las patologías benignas o con bajo riesgo de malignidad ya que en estos grupo el grosor del endometrio previo a la biopsia fue mayor, hallazgos con una diferencia estadísticamente significativa (p: 0.02)

CONCLUSIONES

1. El adenocarcinoma del endometrio al igual la hiperplasia endometrial atípica son patologías que afectan a mujeres mayores principalmente en la etapa postmenopausia con factores de riesgo propios o similares a los de la hiperplasia endometrial simple.
2. La diabetes y la HTA asociadas a un IMC mayor de 30 son los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de la hiperplasia endometrial, patología que se asocia en la mayoría de las veces a sangrado uterino anormal y a engrosamiento del endometrio mayor de 10 mm lo que conlleva a la realización de biopsias muchas veces innecesarias.
3. El principal factor de riesgo asociado al adenocarcinoma endometrial y precursores ha sido y sigue siendo el sangrado uterino en mujeres con menopausia establecida el que se asocia de forma estadísticamente significativa a engrosamiento endometrial menor o igual de 10 mm.
4. No se logró demostrar asociación entre la paridad baja (menos de 3 hijos), menarca temprana y menopausia tardía para el desarrollo de patologías malignas de endometrio.
5. Existe una asociación estadísticamente significativa entre el engrosamiento endometrial y las patologías malignas o benignas de endometrio por lo que se debe considerar un punto de corte apropiado (10 mm), además de los factores de riesgo para realizar biopsia de endometrio principalmente en mujeres mayores de 50 años.

RECOMENDACIONES

1. Considerar los factores de riesgo del adenocarcinoma de endometrio demostrados en la evidencia como una forma de tamizaje en esta patología asociado a la realización biopsia endometrial procedimiento utilizado para el diagnóstico definitivo.
2. Considerar un punto de corte en mujeres mayores con engrosamiento endometrial que ayude a diferenciar las patologías malignas de las benignas para dirigir los medios diagnósticos al grupo de mujeres con mayor riesgo de adenocarcinoma endometrial siendo el más adecuado un grosor de 10mm.
3. Implementar estrategias a nivel hospitalario que ayude a la captación y selección de mujeres con mayor riesgo de presentar estas patologías y puedan llevarse en conjunto con el tamizaje para prevención del cáncer de cérvix ya que también es una patología que puede prevenirse y mejorar su pronóstico cuando es detectada a tiempo. Estos programas pueden llevar en las clínicas de lesiones tempranas y de ginecología.
4. Realizar campañas o ferias a nivel hospitalario y comunitario (centros de salud, emisoras de radio u otros medios de comunicación) que ayuden a que las mujeres tomen conciencia de la importancia de modificar hábitos de vida saludable como son mejorar su hábitos de dieta, ejercicios así también el autocuidado de su salud sexual y reproductiva.

Bibliografía

(s.f.).

Carlos, O., & Claudia, V. (2013). La obesidad principal factor de riesgo para el cáncer de endometrio. *Rev. Médica IMSS* , 51(3); pag: 260-3.

CELORIO. (1987). Neoplasia Intraepitelial Endometrial. En C. A. CELORIO, *Fundamentos de Oncología Ginecológica* (págs. 365-80). España: Diaz de Santos.

LETHABI A, S. A. (1999). *Terapia hormonal de remplazo en mujeres postmenopáusicas; hiperplasia endometrial y sangrado irregular*. Obtenido de Grupo Cochrane: <http://www.biblioteca.cochrane.com/>

Alejandra, V. (Julio 2006). Síndrome de ovarios poliquísticos y Cáncer de endometrio. *MEDWAVE* , Vol;6(6).

Alvaro, G. (2012). Carcinoma de endometrio: Análisis de la supervivencia libre de enfermedad. y de supervivencia global. Identificación de los valores pronosticos . *Memoria para optar al título de doctor*. Managua: ICM.

AEDO Sócrates, A. C. (2017). Engrosamiento endometrial asintomático. *Revista de Obstetricia y Ginecología* , Vol;12(1).

Bernardo, M. (1993). Hiperplasia endometrial. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología* , Vol:44(3); 183-90.

Endometrio), G. G. (Enero de 2018). *Hiperplasia endometrial, lesiones precursoras*. Obtenido de www.geicen.com

Endometrio, G. d. (5 de agosto 2015). Endometrial cancer and oral contraceptives. *Lancet Oncology* , 16: 1061-70.

Especialidad, U. M. (2011). *Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Endometrio*. México: IMSS.

GARCÍA Ernesto, C. L. (2010). Hiperplasia endometrial: Análisis de serie de casos diagnosticados en biopsia endometrial. . *Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología* , 75; (10); Pag: 146-152.

Indira, M. Factores de riesgo de hiperplasia endometrial. Hospital Bertha Calderón Roque. *Tesis Monográfica para optar al Título de Médico Especialista en Obstetricia y Ginecología*. Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Managua.

Irma, P. Prevalencia y Factores asociados a Hiperplasia Endometrial, hospital LFM. *Trabajo para optar a título de doctor en medicina*. Universidad Católica de Cuenca, Cuenca . Ecuador.

María Fernanda, C. Factores que influyen en el desarrollo de hiperplasia endometrial en mujeres postmenopáusicas. Hospital Teodoro Maldonado, enero a diciembre 2013. *Trabajo para optar al Título de Médico*. Universidad Católica de Santiago. Facultad de Ciencias Médicas., Guayaquil.

Oncológicas, P. A. (2016). *Consenso Nacional Intersociedades sobre Cáncer de Endometrio*. Argentina: Programa Nacional de Concensos Intersociedades.

PENNAT ME, M. R. (2016). *Premenopausal abnormal uterine bleeding and risk of endometrial cancer*. Obtenido de BJOG: an international journal of obstetric and gynaecology.: <https://www.epistemonikos.org>

PERERA Orlando. (2014). Caracterización de la hiperplasia endometrial en el hospital ginecoostétrico docente "Eusebio Hernandez". *40(3)* (307-318).

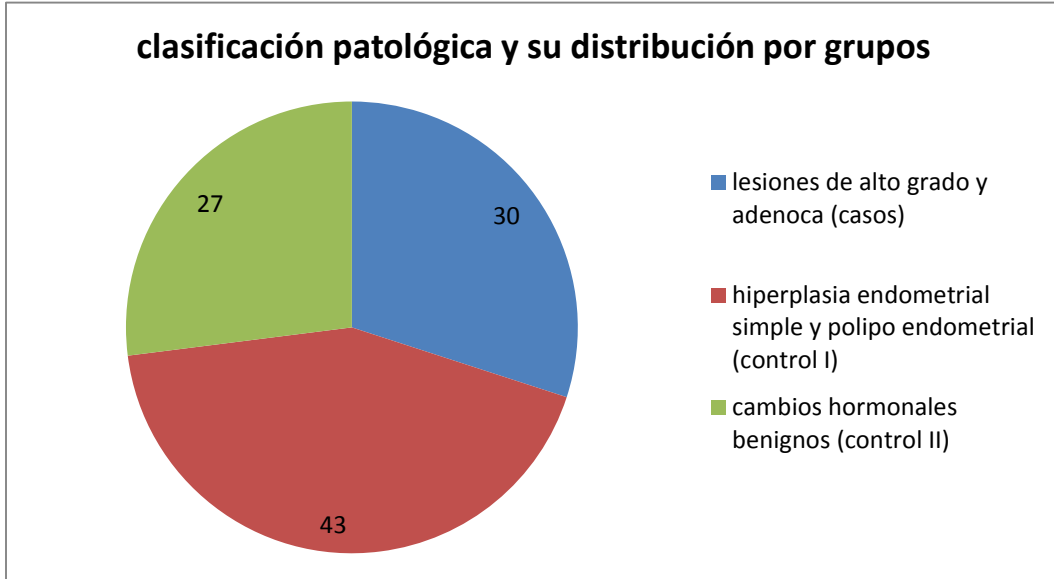
Salud, I. N. (diciembre. 2013). *Determinantes sociales de cancer de cervix y de endometrio*. lima, peru: UNAGEST.

SEGO. *Beneficio no anticonceptivos en anticoncepción*. España: Hospital Universitario de Burgos.

Sofía, B. (2006). Hiperplasia Endometrial. *Rev. Peruana Ginecología y Obstetricia* , 52(3); Pag:170-78.

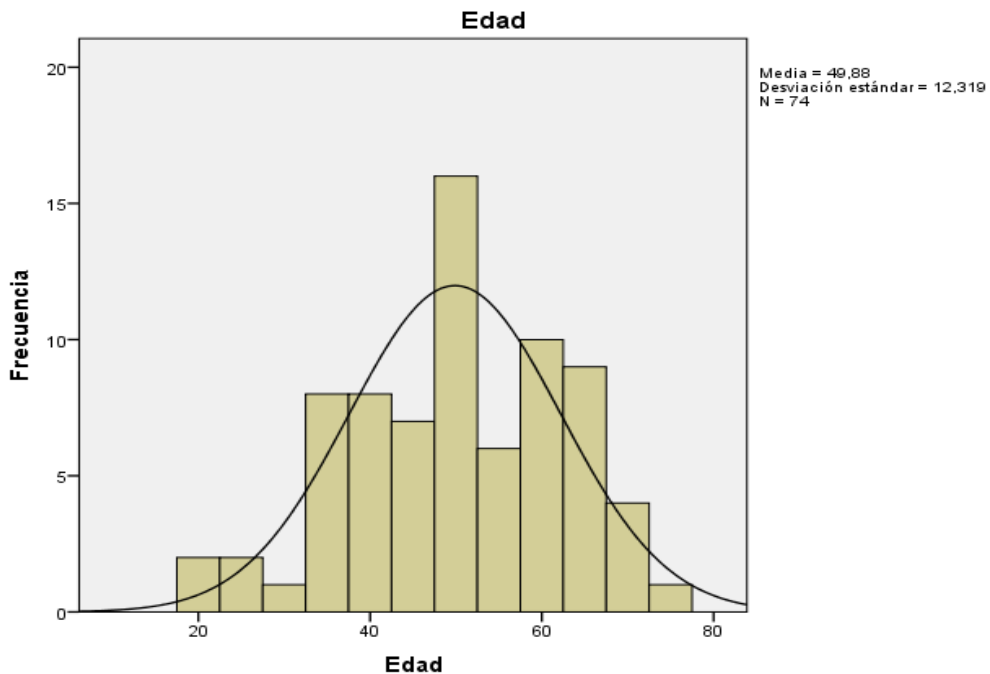
ANEXOS

Grafico 1. Distribución según reporte de biopsia en mujeres con engrosamiento endometrial



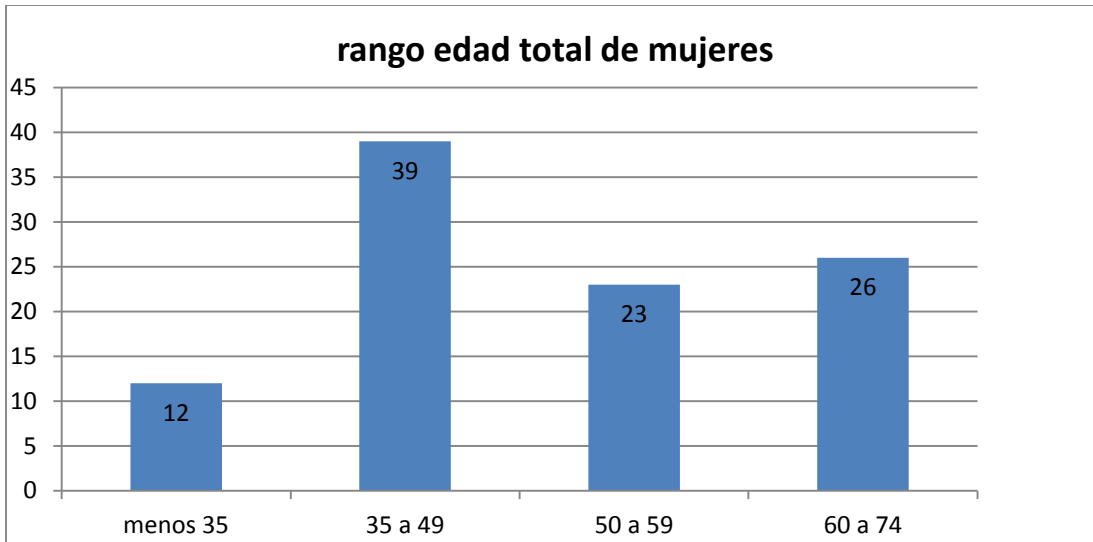
Fuente: Expedientes clínicos, libros de registros e informática

Grafico 2. Promedio de edad del total de mujeres con engrosamiento endometrial



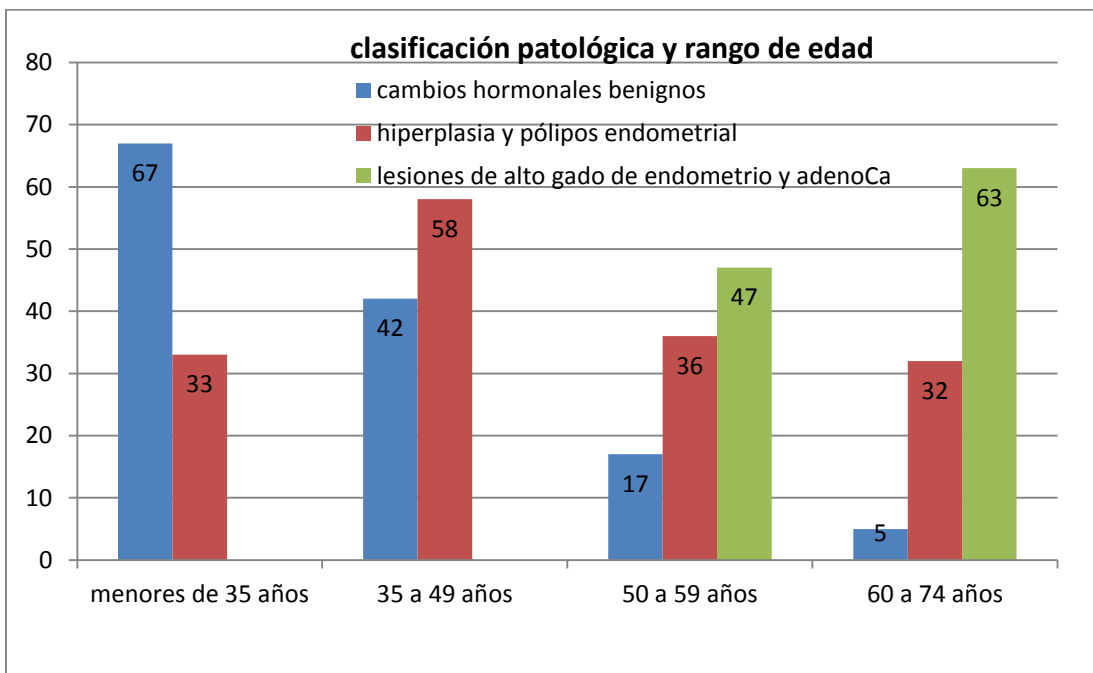
Fuente: Expedientes clínicos, libros de registros e informática

Grafico 3. Rango de edad del total de mujeres con engrosamiento endometrial



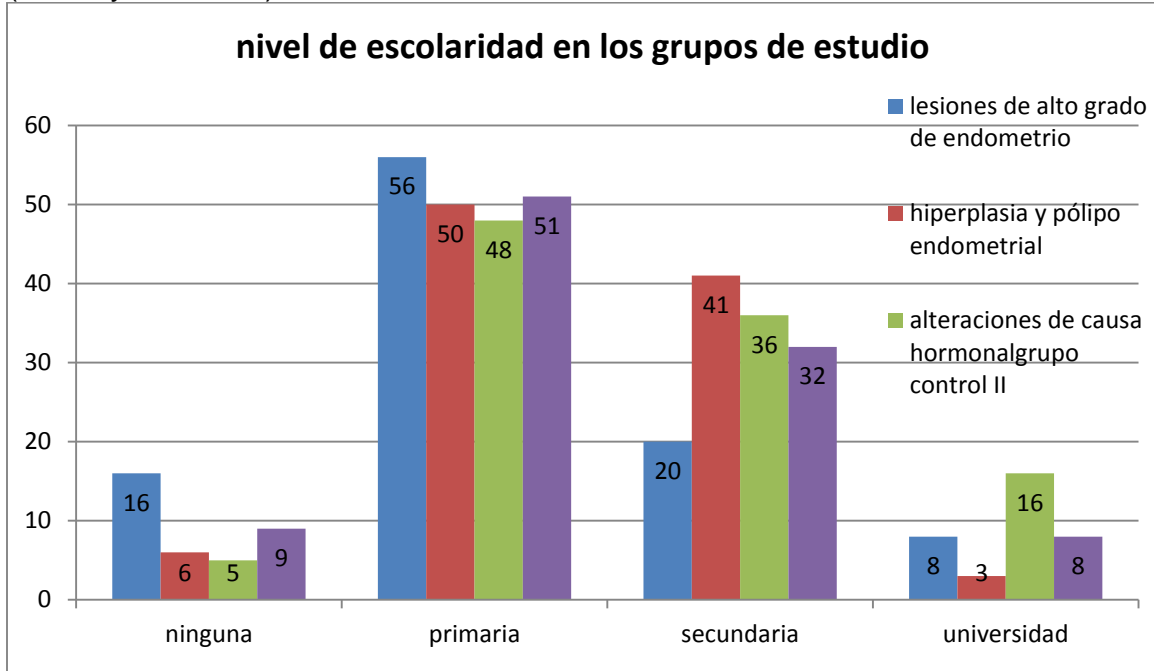
Fuente: Expedientes clínicos, libros de registros e informática

Grafico 4.Rango de edad y reporte de la biopsia



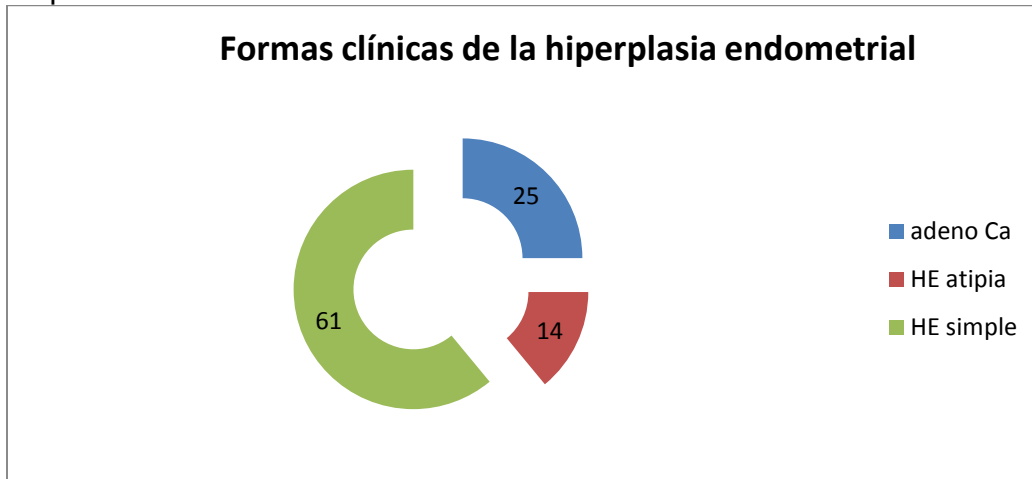
Fuente: Expedientes clínicos, libros de registros e informática

Grafico 5. Nivel de escolaridad en los grupos de estudio según reporte de biopsia (casos y controles)



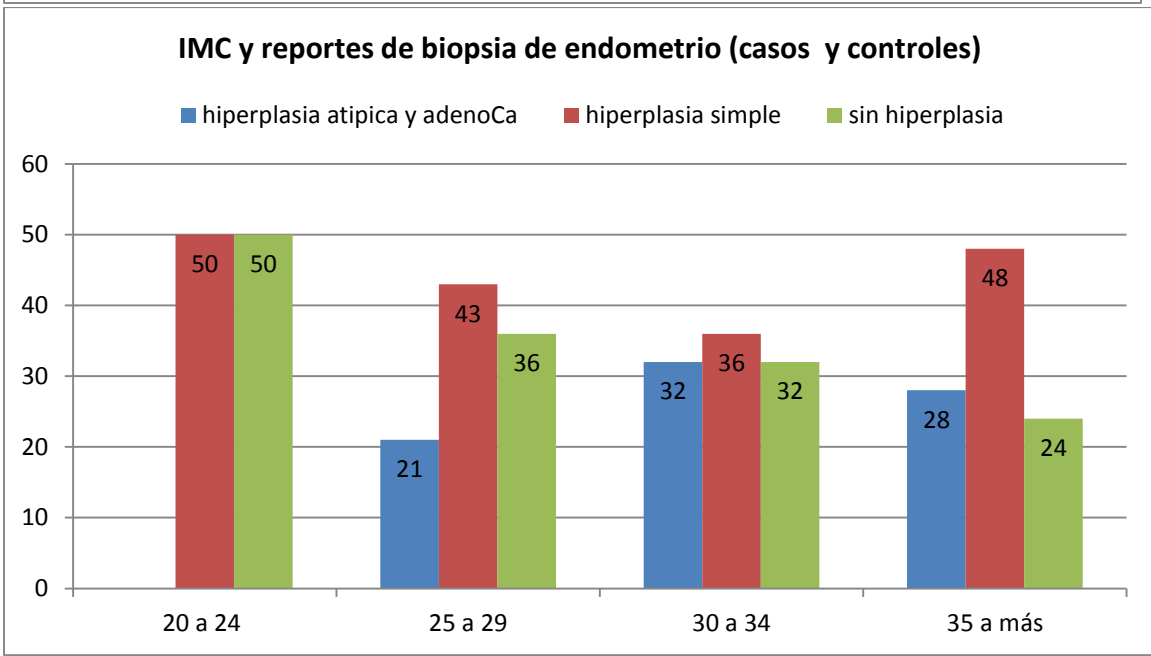
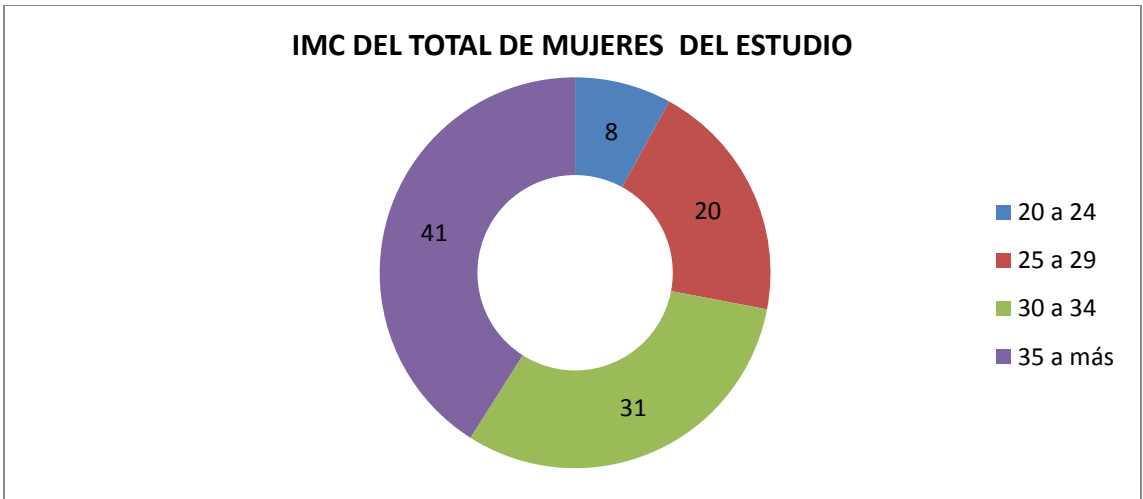
Fuente: Expedientes clínicos, libros de registros e informática

Grafico 6. Diferentes formas clínicas de hiperplasia endometrial en los reportes de biopsia



Fuente: Expedientes clínicos, libros de registros e informática

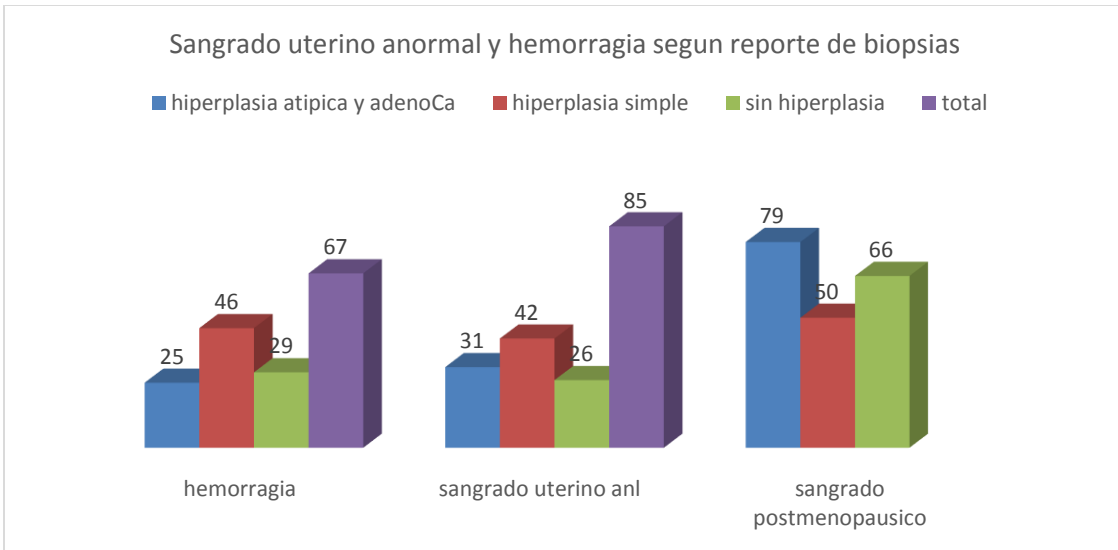
Grafico 7 y 8. IMC del total de mujeres con engrosamiento endometrial y por reporte de biopsia de endometrio en los grupos de estudio



IMC	Hiperplasia endometrial de alto grado y adenoCa (grupo de casos)	Hiperplasia endometrial simple, con atipia y adenoCa	Total de mujeres
PROMEDIO	34	34	33

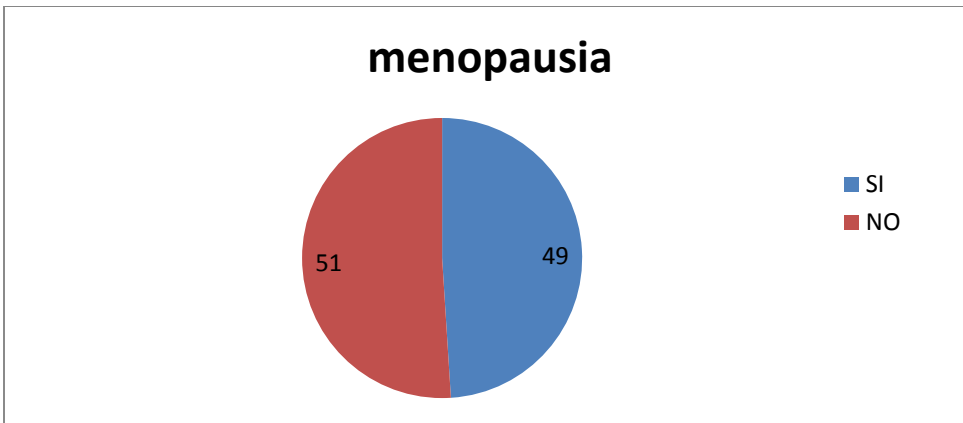
Fuente: Expedientes clínicos, libros de registros e informática

Grafico 9. Porcentaje de mujeres con historia de sangrados según reporte de biopsia de endometrio



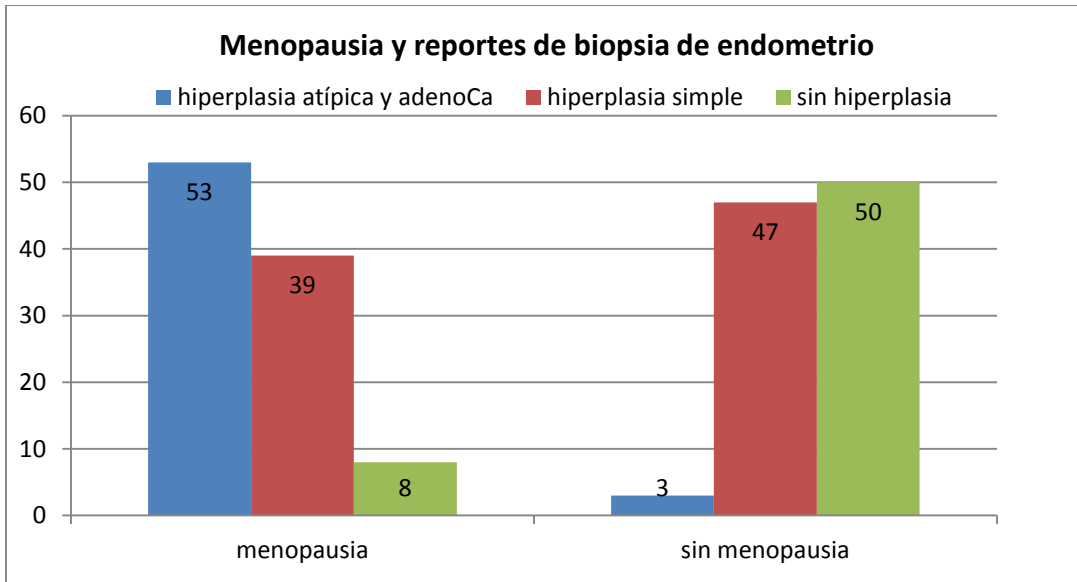
Fuente: Expedientes clínicos, libros de registros e informática

Grafico 10. Porcentaje de mujeres con menopausia establecida



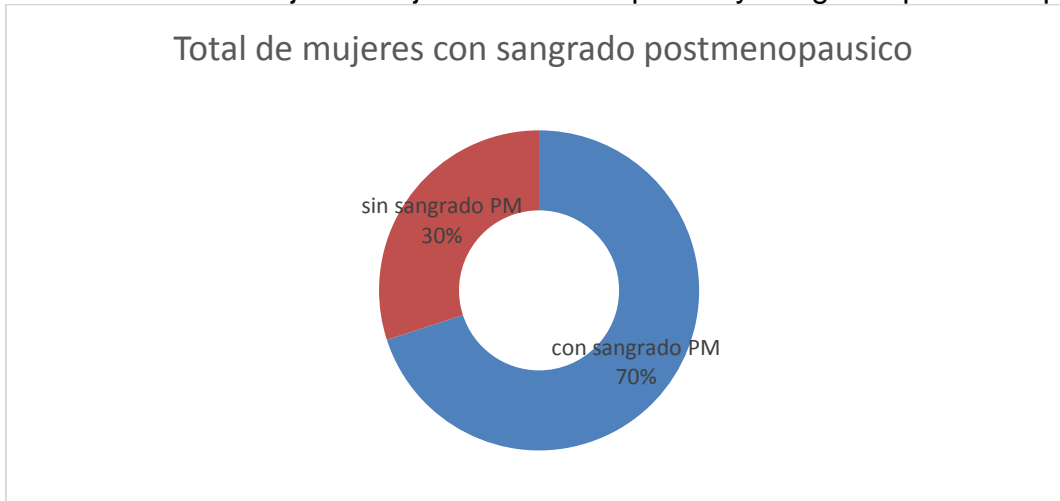
Fuente: Expedientes clínicos, libros de registros e informática

Grafico 11. Mujeres con menopausia en grupos de estudio según reporte de biopsia endometrial



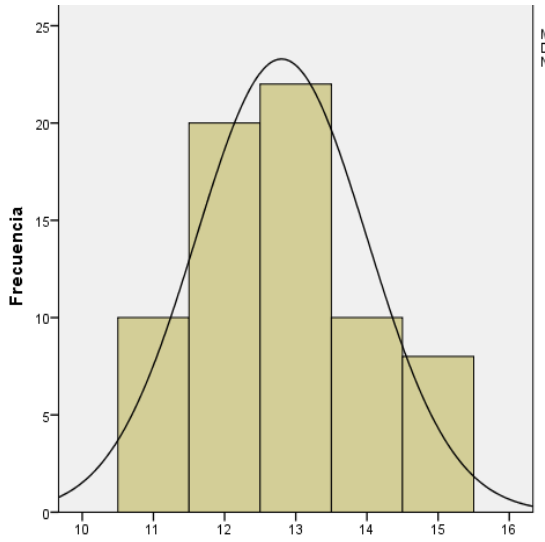
Fuente: Expedientes clínicos, libros de registros e informática

Grafico 12. Porcentaje de mujeres con menopausia y sangrado postmenopausico



Fuente: Expedientes clínicos, libros de registros e informática

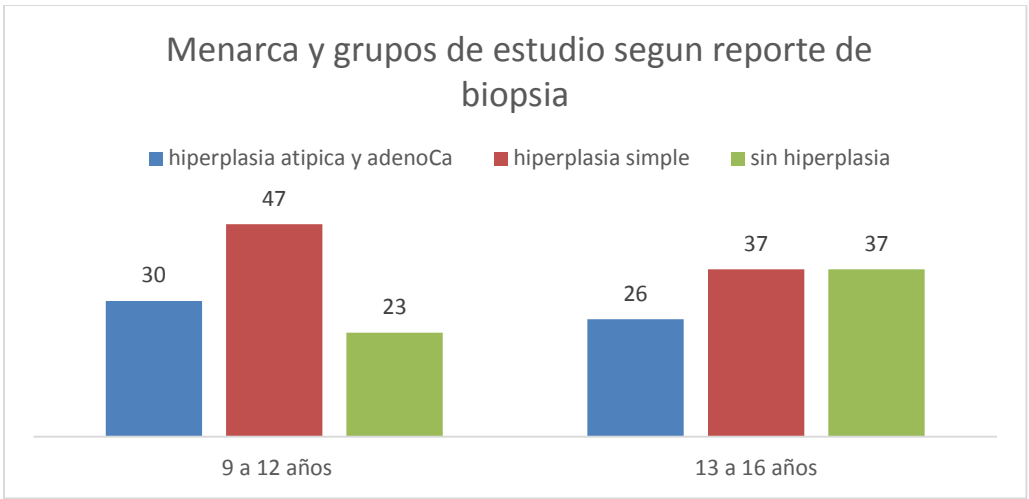
Grafico 13. Edad promedio de menarca en mujeres del estudio



MENARCA	PROMEDIO	MÍNIMO	MÁXIMO
EDAD	12.5	10	16

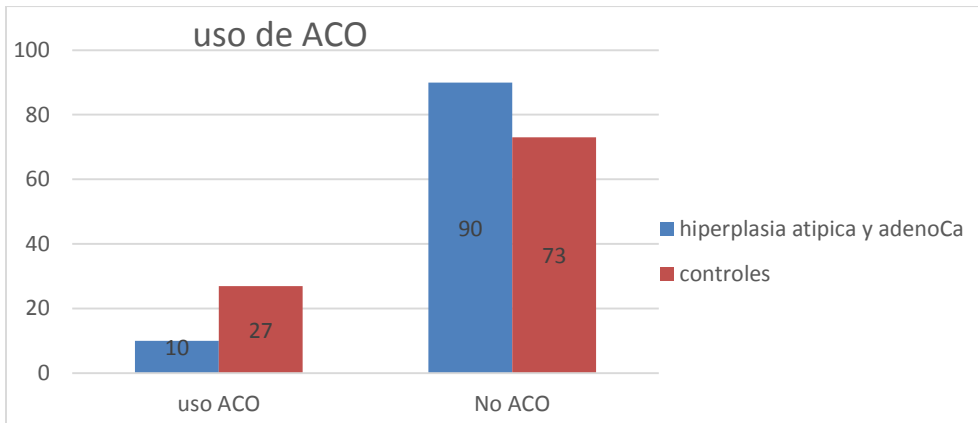
Fuente: Expedientes clínicos, libros de registros e informática

Grafico 14. Rango de edad de la menarca en los grupos de estudio según reporte de biopsia



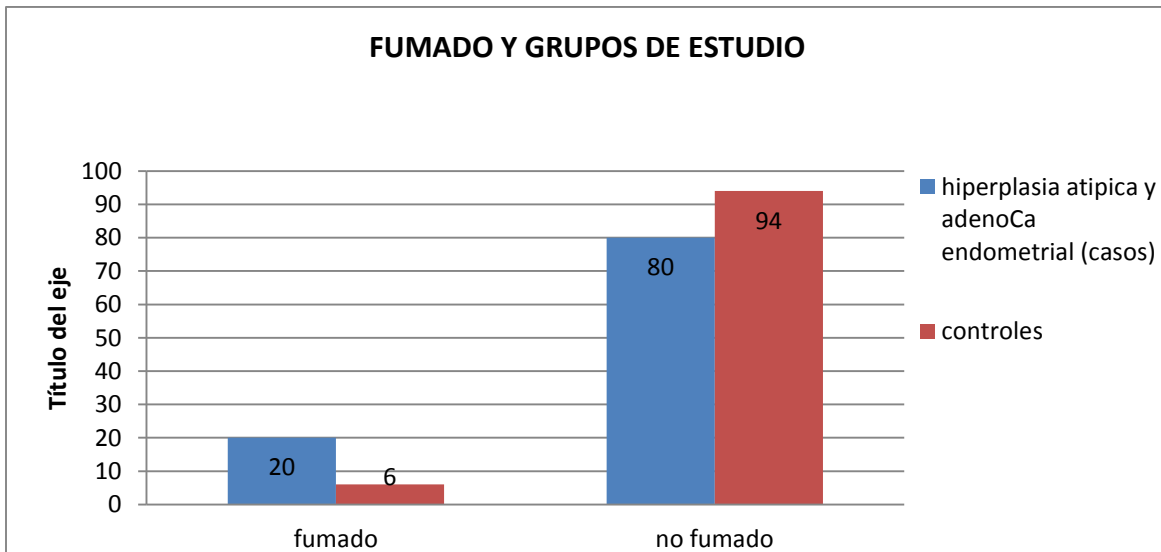
Fuente: Expedientes clínicos, libros de registros e informática

Grafico 15. Uso de ACO en mujeres según grupo de estudio (casos y controles)



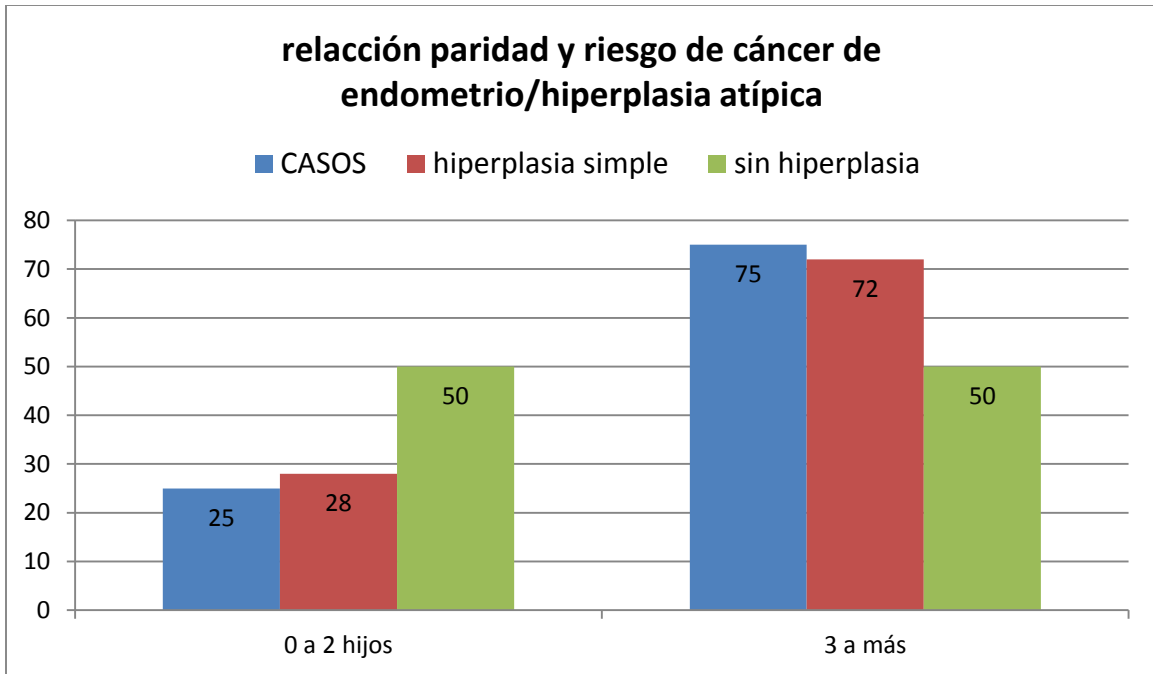
Fuente: Expedientes clínicos, libros de registros e informática

Grafico 16. Relación entre fumado y reportes de biopsia de endometrio en grupos de estudio



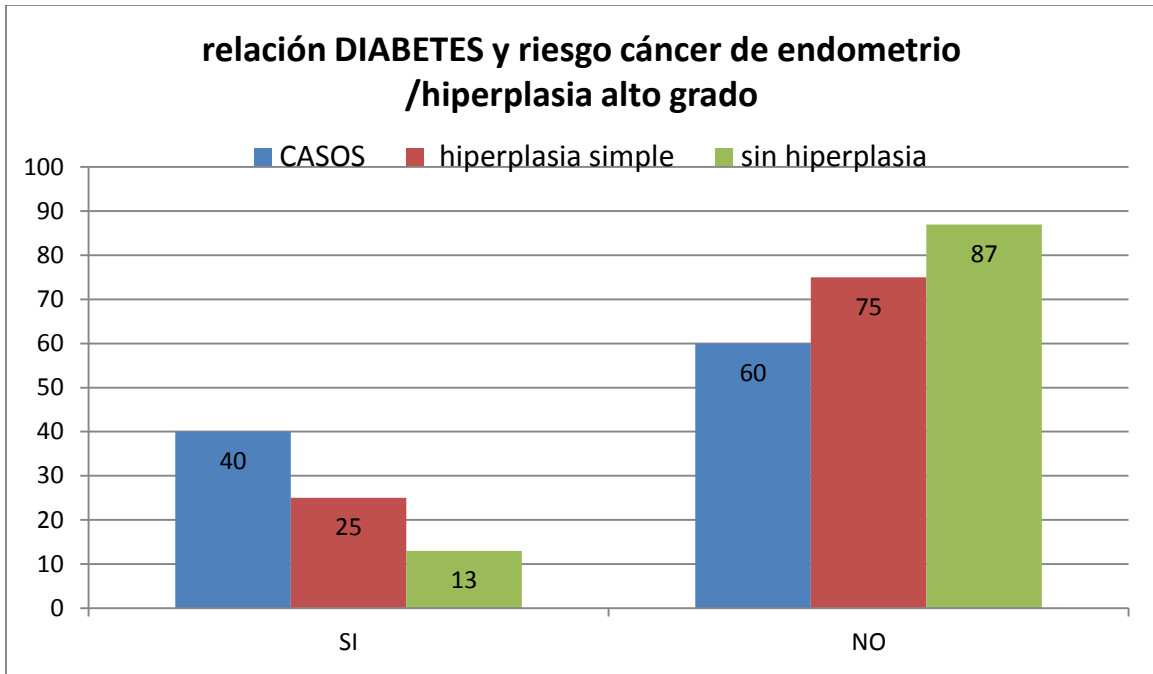
Fuente: Expedientes clínicos, libros de registros e informática

Grafico 17. Relación entre la paridad y riesgo de cáncer de endometrio e hiperplasia atípica



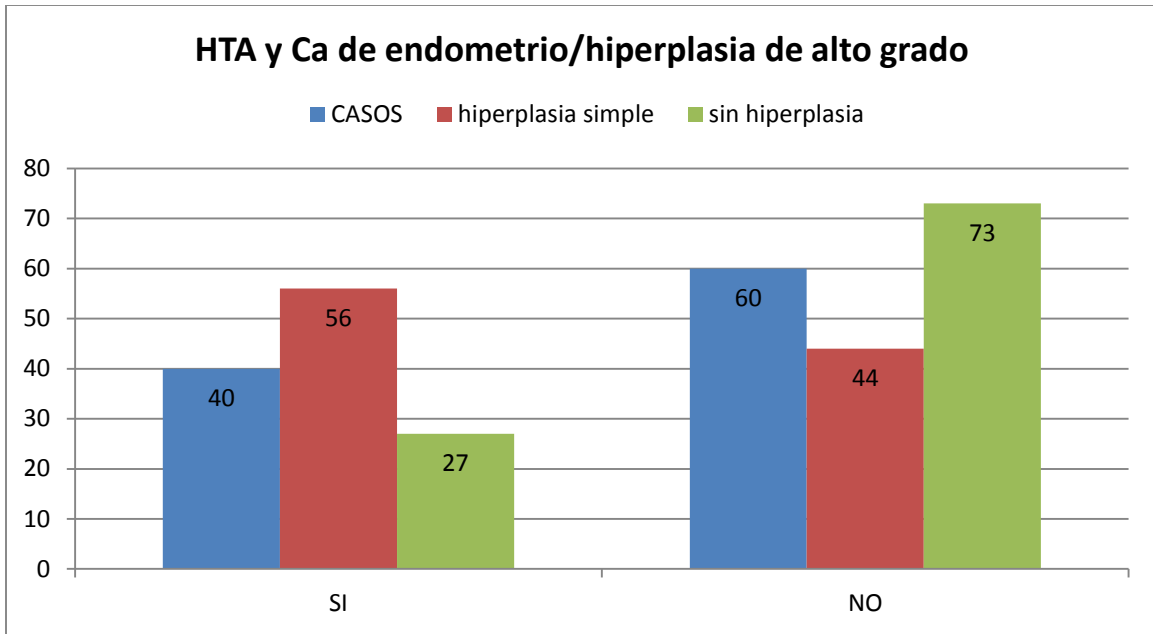
Fuente: Expedientes clínicos, libros de registro y estadísticas del HAN.

Gráfico 18. Relación de diabetes y riesgo de cáncer de endometrio.



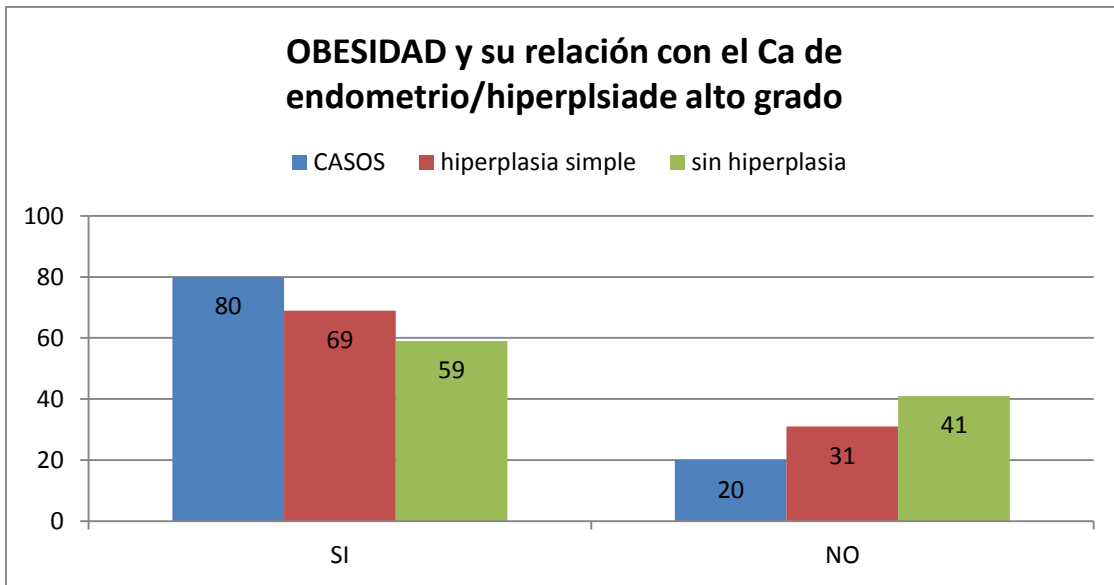
Fuente: Expedientes clínicos, libros de registro y estadísticas del HAN.

Grafico 19. Relacion de hipertension arterial y cancer de endometrio



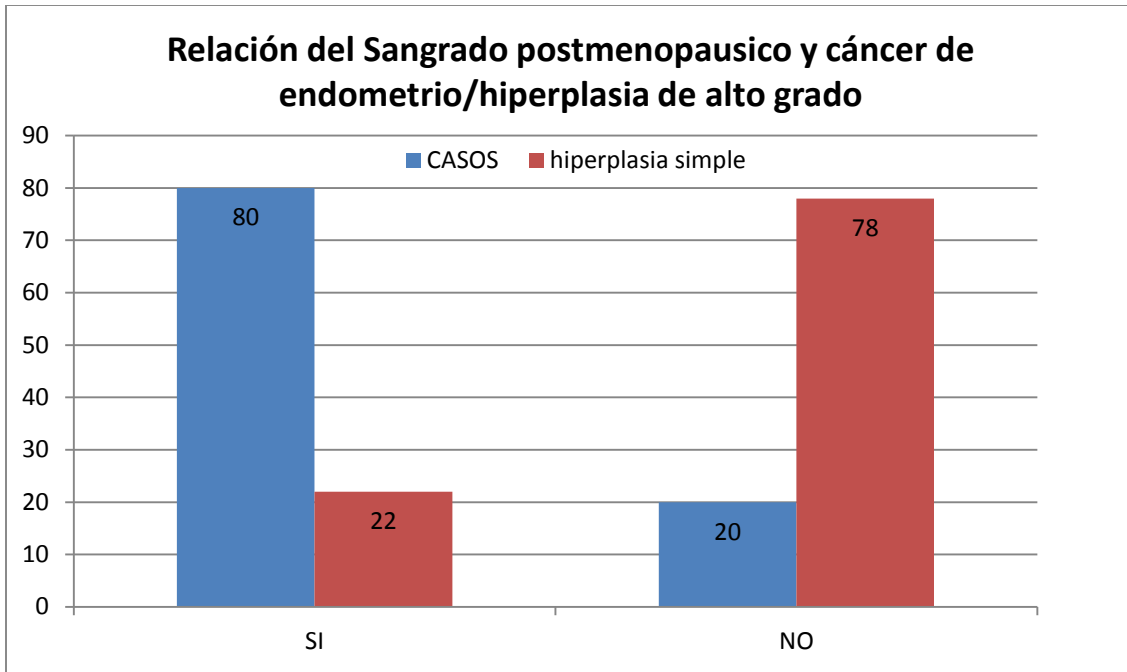
Fuente: Expedientes clínicos, libros de registro y estadísticas del HAN.

Grafico 20. Relacion entre obesidad y cancer de endometrio según grupos de estudio



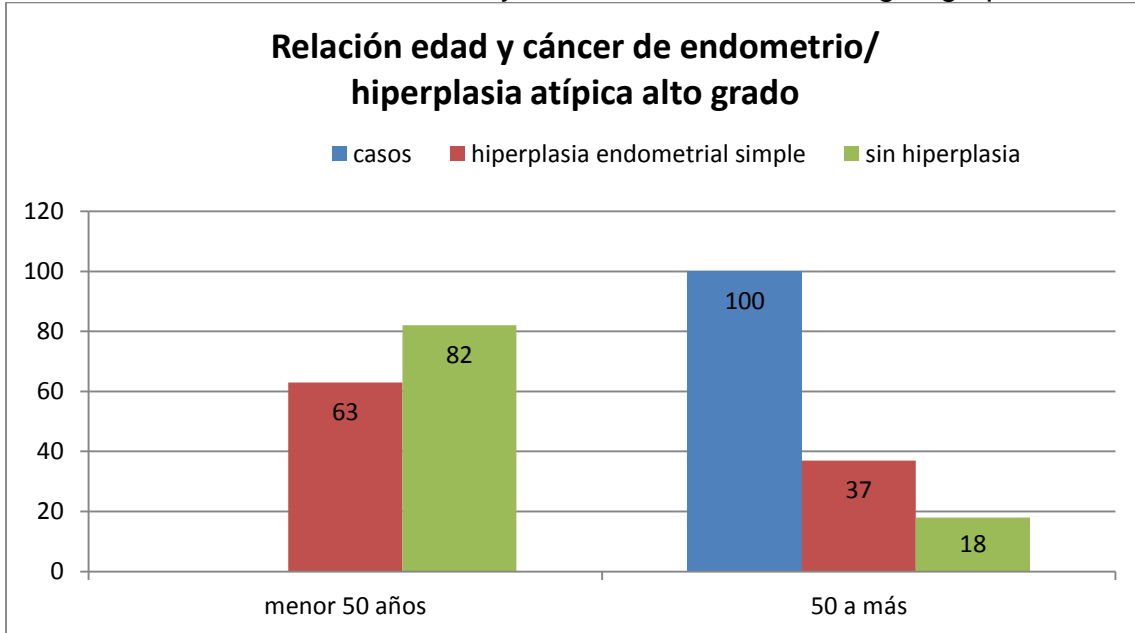
Fuente: Expedientes clínicos, libros de registro y estadísticas del HAN.

Grafico 21. Relacion del sangrado posmenopausico y cancer de endometrio según grupos de estudio



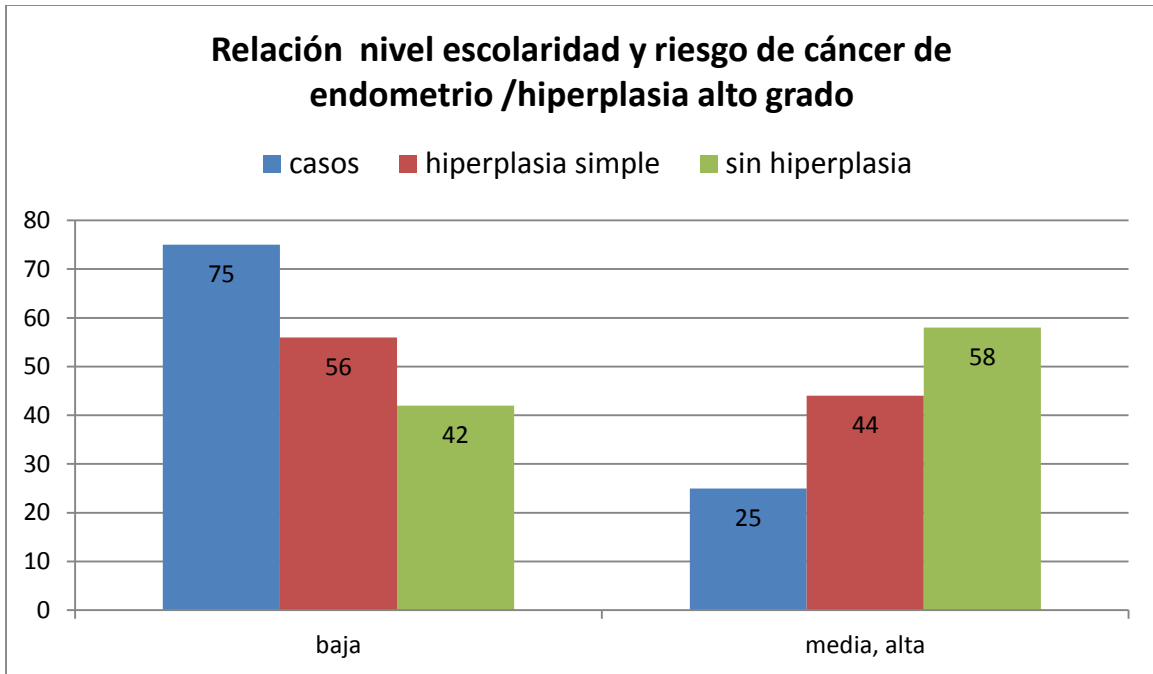
Fuente: Expedientes clínicos, libros de registro y estadísticas del HAN.

Grafico 22. Relacion entre la edad y cancer de endometrio según grupos de estudio



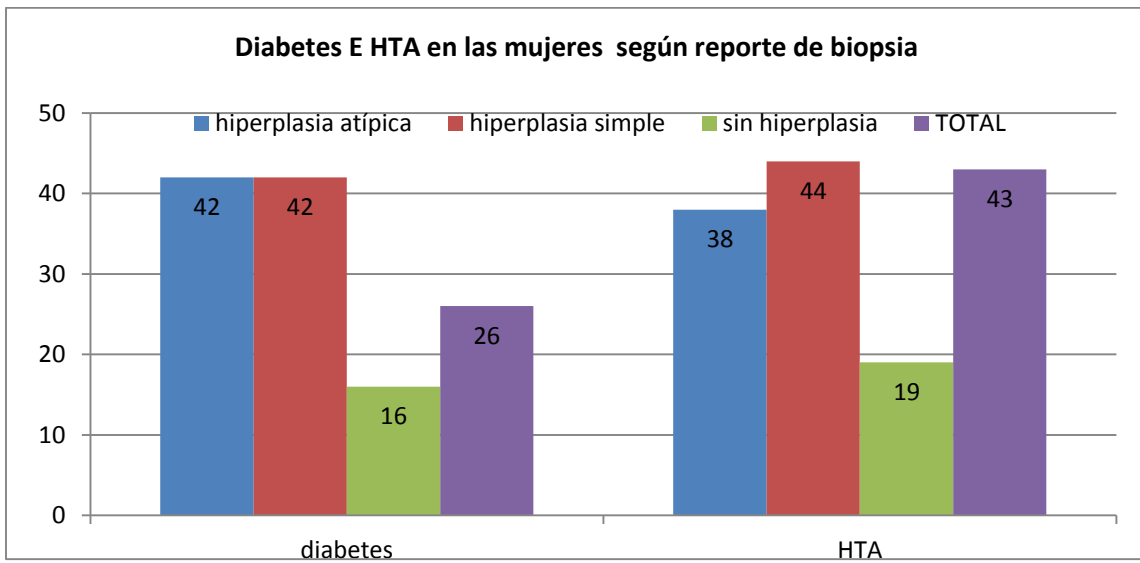
Fuente: Expedientes clínicos, libros de registro y estadísticas del HAN.

Grafico 23. Relacion del nivel escolaridad y riesgo de cancer de endometrio.



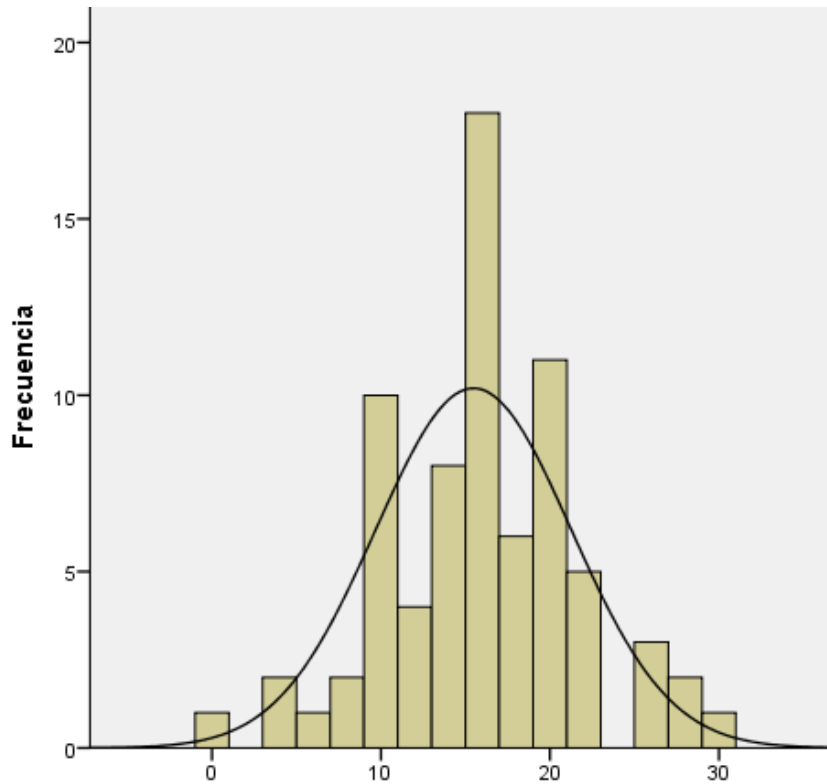
Fuente: Expedientes clínicos, libros de registro y estadísticas del HAN.

Grafico 24. Relacion entre diabetes e hipertension en las mujeres segun reporte de biopsia.



Fuente: Expedientes clínicos, libros de registro y estadísticas del HAN.

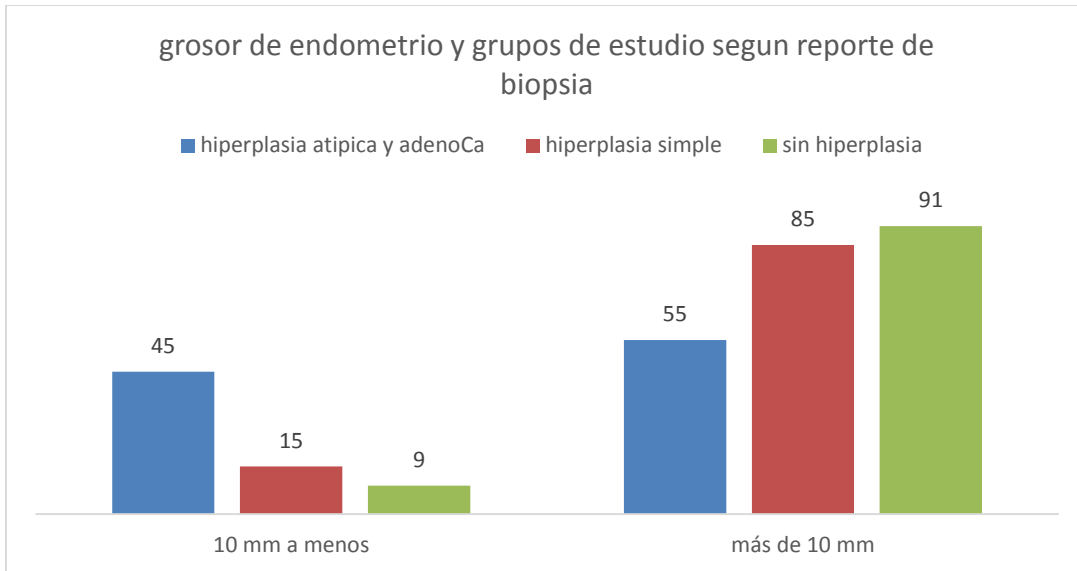
Grafico 25. Valores de engrosamiento endometrial en las mujeres del estudio



MUJERES CON ENGROSAMIENTO ENDOMETRIAL Y REPORTE DE BIOPSIA						
	Hiperplasia atípica y adenoCa	Hiperplasia simple	Sin hiperplasia	Total de mujeres	Menopausia establecida	Sin menopausia
Media	12.5	17	17	15,7	13.5	17
Máximo	26	29	26	29	28	29

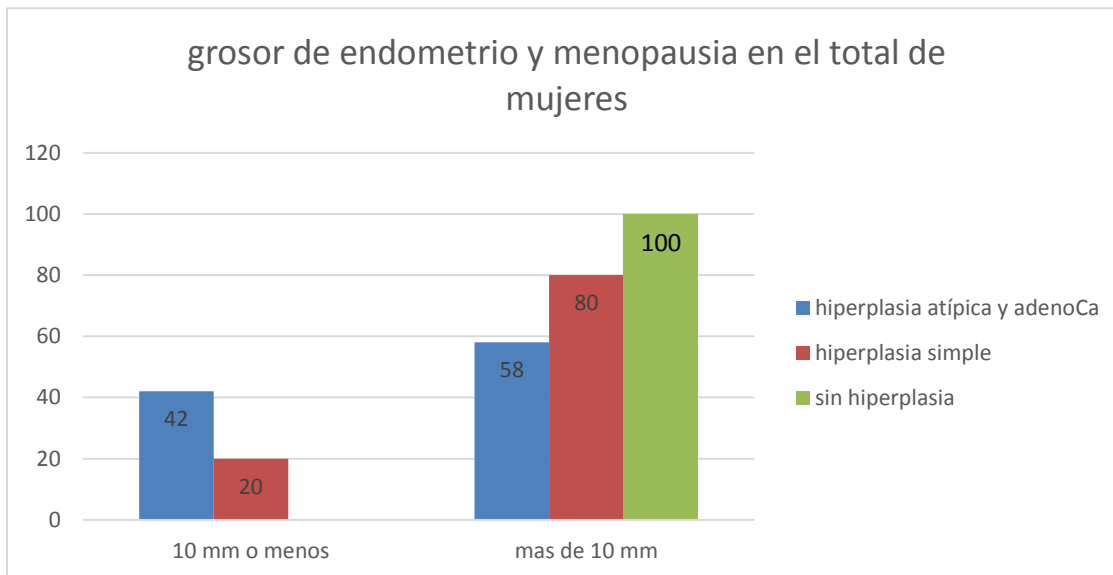
Fuente: Expedientes clínicos, libros de registro y estadísticas del HAN.

Grafico 26. Valores de engrosamiento endometrial en grupos de estudio según reporte de biopsia



Fuente: Expedientes clínicos, libros de registros e informática

Grafico 27. Medición del endometrio en mujeres con engrosamiento endometrial y menopausia



Fuente: Expedientes clínicos, libros de registros e informática

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Expediente _____ Iniciales _____

Edad actual y al momento del diagnóstico _____

Edo civil _____ Escolaridad _____

Procedencia o Barrio _____ Origen _____

Ocupación _____

IMC _____ O PESO _____

Edad de menopausia _____ Menarca _____

Patologías asociadas: Diabetes _____ HTA _____ Asma _____

Obesidad _____ DNPC _____ Otras _____ -

Patologías de mama _____

Ca de mama _____ Cérvix _____ Otros _____

Antecedentes familiares de cáncer y cuáles _____

IVSA _____ EPP _____

Edad último parto _____

Gesta _____ Para _____ Abortos _____ Cesárea _____

Fumado _____ tiempo _____ Nº de cigarros/día _____

Licor y cantidad _____ Drogas _____

Antecedentes de trastornos menstruales _____

Sangrado uterino anormal _____ Hemorragias _____ duración _____

Historia de amenorrea _____ duración _____

Historia de legrados _____ - Nº de veces _____

Diagnóstico de biopsia de endometrio _____

Uso de MAC _____ Cuales _____
Tiempo de uso _____
ACO _____ Tiempo de uso _____
Inyectables _____ Cuales _____ Tiempo _____
Esterilizada _____ Tiempo en años o edad _____
Fecha y reporte de último PAP _____
Si tiene otro anotar fecha y reporte _____ -
Historia de sangrado postmenopáusico _____ -
Otras patologías ginecológicas asociadas _____
Motivo de visita en la consulta _____
Diagnóstico previo a LUA biopsia _____
Reporte de LUA BIOPSIA si hay varios ponerlos por
fecha _____
Uso de MDP para manejo de la hiperplasia _____ tiempo _____
Grosor del endometrio en primer US _____
Segundo US _____ Tercer US _____
Hallazgos relevantes por US: _____
Miomatosis _____
Quistes de ovario _____
Aumento de tamaño de ovarios _____