



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

11219



PEMEX

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
SUBDIRECCIÓN CORPORATIVA DE SERVICIOS MÉDICOS
GERENCIA DE REGULACIÓN Y DESARROLLO MÉDICO

HOSPITAL CENTRAL NORTE

“ESTUDIO DESCRIPTIVO DE BIOPSIA DE
ENDOMETRIO EN PACIENTES CON SANGRADO
POSTMENOPÁUSICO CON Y SIN TERAPIA DE
REEMPLAZO HORMONAL CON PROGESTÁGENOS”

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
LA ESPECIALIDAD DE
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
P R E S E N T A
DRA. CLAUDIA LUCINA OCAMPO URBÁN

ASESORES:

DR. OLVERA MORALES GABRIEL
DR. ZEPEDA ZARAGOZA JORGE
DR. LONDAIZ GOMEZ ROBERTO
DR. MADRIGAL GARCÍA ISMAEL

2004



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

5/5/11

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

4302

Handwritten signature

DR. CARLOS PEREZ GALLARDO YAÑEZ
DIRECTOR
HOSPITAL CENTRAL NORTE
PETROLEOS MEXICANOS

DR. ROBERTO LONDAIZ GOMEZ
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL CENTRAL NORTE
PETRÓLEOS MEXICANOS

Handwritten signature

DR. JORGE ZEPEDA ZARAGOZA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
HOSPITAL CENTRAL NORTE
PETRÓLEOS MEXICANOS

Handwritten signature

DR. ISMAEL MADRIGAL GARCÍA
PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
HOSPITAL CENTRAL NORTE
PETRÓLEOS MEXICANOS

DR. GABRIEL OLVERA MORALES
ANESTESIÓLOGO
HOSPITAL CENTRAL NORTE
PETRÓLEOS MEXICANOS



SUBDIRECCIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

PETROLEOS MEXICANOS
HOSPITAL CENTRAL NORTE
PEMEX
FEB. 2 2004
JEFATURA DE ENSEÑANZA
E INVESTIGACION

AGRADECIMIENTOS

A DIOS POR HABERME OTORGADO LA VIDA, TENER EL AMOR Y
ENTUSIASMO DE MIS PADRES, ASÍ COMO EL ACCESO, CONOCIMIENTO Y
ENSEÑANZA DE MIS PROFESORES.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la
UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el
contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Claudia Lucina

Ocampo Vibañ

FECHA: 1 - marzo - 2004

FIRMA: 

ÍNDICE

PAGINA

1.PORTADA	1
2.AUTORIDADES	2
3.AGRADECIMIENTOS	3
4.ÍNDICE	4
5.ÍNDICE	5
6.INTRODUCCIÓN	6
7.DEFINICIÓN	7
7.ENDOCRINOLOGÍA	7
8.TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL	8
8.ESTRÓGENOS	8
9.PROGESTAGENOS	9
9.ANDRÓGENOS	9
10.ESQUEMAS DE TRATAMIENTO	10
10.VENTAJAS	10
10.CONTRAINDICACIONES	10
11.ENDOMETRIO	11
11.SANGRADO POSMENOPÁUSICO	11
12.CÁNCER DE ENDOMETRIO	12
13.BIOPSIA DE ENDOMETRIO	13
13.DIAGNOSTICO HISTOPATOLÓGICO.	13
14.TRATAMIENTO.	14
15.JUSTIFICACIÓN	15
16.PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	16
17.HIPÓTESIS.	17
18.OBJETIVO	18
19.MATERIAL Y MÉTODOS.	19
20.UNIVERSO DEL TRABAJO.	20
20.DESCRIPCIÓN DE VARIABLES	20
20 DEFINICIÓN DE VARIABLES.	20
20 TAMAÑO DE LA MUESTRA	20
20.CRITERIOS DE SELECCIÓN	20
21.MATERIAL Y MÉTODOS.	21
21.PROCEDIMIENTOS	21
21.CRONOGRAMA.	21
21.TABULACION DE DATOS.	21
22.ANÁLISIS ESTADÍSTICO.	22
23.CONSIDERACIONES ÉTICAS.	23
23.RECURSOS DEL ESTUDIO.	23
24.RESULTADOS.	24
25.DISCUSIÓN.	25
26.CONCLUSIONES.	26
27.BIBLIOGRAFÍA.	27
28.BIBLIOGRAFÍA.	28

Introducción.

En la actualidad la menopausia es considerada una etapa importante en la vida de la mujer, lo que ha ocasionado que se lleven a cabo investigaciones en cuanto a su estudio y tratamiento.

En los últimos años se han implementado diversos tratamientos con respecto al climaterio; se ha reconocido que los estrógenos solos que solían utilizarse a fines de la década de los 70 para el tratamiento de la menopausia, actúan como un factor patogénico para el desarrollo de cáncer de mama y de endometrio, los cuales disminuyeron desde que se empezaron a prescribir los estrógenos de manera discontinua y al utilizar preparaciones combinadas con progesterona. Algunos autores no tardaron en considerar que los progestágenos protegían contra el desarrollo de las hiperplasias del endometrio y del cáncer de endometrio. De igual manera, se ha recomendado el uso solo de progestágenos para el manejo de menopausia y climaterio, pues se considera que son protectores a nivel de endometrio.

Es de vital importancia tener conocimiento de la causa de sangrado posmenopáusico, pues este pudiera ser secundario a la estimulación hormonal del endometrio. Aunque existen diversos métodos que nos permiten tener una certeza de la causa del mismo, en el presente estudio se analizarán los resultados de biopsias tomadas de endometrio a mujeres con sangrado posmenopáusico con terapia hormonal de reemplazo con progestágenos y sin progestágenos, para otorgar un mayor beneficio en cuanto a la terapia hormonal de reemplazo.

Definición de menopausia y climaterio.

Aunque climaterio y menopausia muchas veces se utilizan como sinónimos, la menopausia se refiere al día en la vida de la mujer en el que ocurre su última menstruación después de que ha transcurrido un año sin la misma, mientras el climaterio es el período en el que se produce el tránsito de la vida reproductiva a la no reproductiva; ambas palabras proceden de griego, y en ese idioma climaterio significa peldaño (de escalera) y menopausia, cesación.¹

Se ha propuesto que en el desarrollo de los síntomas y procesos asociados al climaterio intervienen fundamentalmente cuatro factores: el déficit hormonal producido por la disfunción ovárica, los factores socioculturales dependientes del entorno, los factores psicológicos de cada mujer y el estado previo de salud de la mujer así como la presencia o ausencia de otros factores de riesgo.

Los factores que influyen en la aparición de la menopausia son múltiples incluidos los factores intrínsecos: la herencia, la edad de la menarquia, la duración media del ciclo menstrual, la paridad, la obesidad, y también los factores extrínsecos: tabaco, clima, altitud, economía, nutrición, anticoncepción oral.^{2,3}

Endocrinología de la mujer perimenopáusica y posmenopáusica.

En la premenopausia, incluso antes de los 40 años, comienzan a producirse los cambios hormonales que afectarán la longitud del ciclo menstrual, estos son ocasionados por una disminución de los niveles de inhibina, debida a la reducción del número de folículos del ovario, lo que ocasiona un aumento de los niveles de Hormona Folículo Estimulante (FSH) y esto a su vez un acortamiento de la fase folicular sin que se afecte la fase lútea; los niveles de FSH seguirán aumentando durante los años siguientes hasta alcanzar niveles significativos a los 40 años, teniendo como efecto una hiperestimulación de los folículos ováricos que dará lugar a ovulaciones más tempranas.

Como resultado, los ciclos se acortan en la premenopausia, durante esta fase, la producción ovárica de estrógenos y progesterona comienza también a disminuir, aunque manteniéndose todavía en niveles capaces de conservar una secreción normal de Hormona Luteinizante (LH).⁴

Durante la perimenopausia los cambios hormonales se intensifican, con marcadas alteraciones del patrón menstrual. Se alternan ciclos cortos con más largos, en lo que la fase lútea se acorta, lo que ocasiona que un 40% de los ciclos sean anovulatorios.

La producción de progesterona esta disminuida, mientras la de estradiol se mantiene, lo que ocasiona un hipoestrogenismo relativo, que da lugar a un endometrio proliferativo con una maduración irregular con sangrados esporádicos.

Esta deficiencia hormonal ocasiona un aumento de FSH y LH, lo que condicionan atresia folicular, así con la menopausia la ausencia de folículos ocasiona que el ovario no responda al estímulo de las gonadotropinas y por lo tanto no se produce folículos maduros ni estrógenos ni progesterona. De esta manera los andrógenos de origen ovárico y extraovárico son aromatizados para producir estrona.

Por ello al presentarse esta, es influida por un decremento en la producción hormonal en particular de estrógenos de origen ovárico, con repercusión en los aparatos y sistemas con la siguiente sintomatología: vasomotora, psicológica, músculo esquelética, urogenital y de piel.³

En términos generales podemos decir que todas las mujeres que llegan al climaterio deberían recibir estrógenos sustitutivos si no tienen contraindicación aun cuando no curse con ninguna sintomatología aunque esto todavía esta en controversia.³

Terapia de reemplazo hormonal.

Los primeros reportes de tratamiento para la menopausia se remontan al siglo VII, entonces se pensaba que los síntomas de la menopausia eran producidos por la acumulación de toxinas y que antes de la menopausia estas eran excretadas por el organismo, y al ser retenidas destruían gradualmente el cuerpo. Los tratamientos en esa época eran paliativos.

Actualmente la terapia se puede dividir en dos grandes grupos: medidas generales y un tratamiento hormonal específico.

Dentro de las medidas generales se encuentran una dieta sana baja en grasas de origen animal con aporte suficiente de calcio y nutrimentos, así como la práctica regular de ejercicio. La menopausia es un evento natural y la edad promedio de 45 años en que se presenta no ha cambiado con el tiempo, sin embargo se ha incrementado la esperanza de vida: la mujer mexicana en la actualidad vive alrededor de un tercio más de su vida promedio, por ello es menester un manejo para la carencia de hormonas que necesariamente se presentará, así como para contribuir a una mayor calidad de su vida. Por lo anterior dentro del tratamiento específico se encuentra la terapia hormonal de reemplazo que comprende estrógenos, progestágenos, andrógenos o combinaciones de estos.⁴

Estrógenos.

Los estrógenos son producidos en el ovario y se han podido sintetizar en el laboratorio Pueden ser de origen natural o sintético. Los estrógenos son compuestos de 18 carbonos derivados del colesterol (27 carbonos) en pasos sucesivos; primero se obtiene la progesterona de 21 carbonos, después el andrógeno de 19 carbonos y finalmente el estrógeno que está constituido por 18 carbonos.

Los naturales consisten en estrona, estradiol y estriol. Los estrógenos conjugados equinos y los estrógenos conjugados esterificados también pertenecen a este grupo, en tanto que los sintéticos son aquellos en los cuales las sustituciones dan lugar a compuestos con mayor potencia que la molécula original (etinilestradiol, quinestrol, mestranol), pueden administrarse vía oral, parenteral, transdérmica, intramuscular o nasal. Al pasar al hígado

después de su absorción modifica la síntesis de proteínas, de los factores de coagulación, de lípidos y producción de bilis, reducen la concentración de colesterol total y lipoproteínas; en el ámbito óseo actúa en los osteoblastos y osteoclastos.

Progestágenos

Los progestágenos son sustancias sintéticas con acciones similares a la progesterona, son parte fundamental en la prevención de la hiperplasia y del cáncer de endometrio en la mujer climática que recibe estrógenos como terapia hormonal de reemplazo (en aquellas mujeres con útero). De ahí que inclusive se hayan utilizado en el manejo de osteoporosis.

Hay dos principales grupos de progestágenos: el primer grupo son derivados del grupo 19-nor., la protección que brindan se obtiene principalmente de los derivados de la testosterona, como la noretisterona y la tibolona.

La tibolona es un progestágeno que es rápidamente metabolizado a producto 3α y 3β hidroxilado y un isómero delta 4; los dos primeros se unen al receptor de estrógenos y el último a los receptores de andrógenos y progesterona. Incrementa la densidad ósea tanto en la columna como en la cadera, tiene la ventaja de que la mujer no presenta sangrado transvaginal pues causa atrofia en el endometrio, la mastodinia no es tan intensa como con el esquema estrógeno-progestágeno continuo combinado, pero los cambios en los lípidos no son del todo favorables.

El segundo grupo son los acetoxi-progestágenos, con un radical acetoxi en el carbono 17, por acetilación de la 17-hidroxiprogesterona, que los convierte en oralmente activos, dentro de los cuales cabe mencionar la medroxiprogesterona.⁴

Andrógenos

Los andrógenos son esteroides de 19 carbonos producidos en el ovario y en la glándula suprarrenal, los principales andrógenos son la testosterona, la androstenediona y la dehidroepiandrostenediona.

La testosterona se ha utilizado como terapia de sustitución hormonal de metiltestosterona, cipionato de testosterona y enantato de testosterona.

Esquemas de tratamiento.

Los esquemas de tratamiento son variados dentro de los que podemos mencionar los siguientes: secuencial, continuo y semicontinuo.^{4,5}

Las indicaciones del tratamiento de reemplazo hormonal debe ser para aquellas mujeres que requieran uno o alguno de los siguientes beneficios.

1. Control de síntomas y signos relacionados con hipoestrogenismo.
2. Modificación de alguna alteración que se corrija con la sustitución hormonal.
3. Prevención de consecuencias tardías de la deficiencia de estrógenos como la osteoporosis.

Las ventajas se pueden considerar a corto mediano y largo plazo.

Es importante señalar el tiempo de administración siendo este un tema de gran controversia, por lo que existen 3 criterios al respecto.

1. Epidemiológico. Es necesario un mínimo de 10 años de tratamiento para obtener efectos benéficos, sobre todo en hueso, así como para evitar el incremento de riesgo de cáncer de mama que se observa después de este tiempo.

2. Esperanza de vida. Se toma en cuenta la esperanza de vida de la población y de acuerdo con esto se decide retirar la terapia de reemplazo hormonal, aproximadamente a los 10 años antes de la edad en que tal vez fallecería, ya que así no presentará las consecuencias tardías del hipoestrogenismo.

3. Endocrino. Partiendo de la base de que al fallar una glándula se le sustituye por el resto de la vida.

La decisión por alguna de estas conductas debe basarse principalmente en el deseo de la paciente y en los factores de riesgo.^{4,5}

Cabe mencionar que a raíz del estudio WHI, tal vez no sea prudente administrar la combinación de estrógeno-progesterona continua combinada con estrógenos conjugados equinos más acetato de medroxiprogesterona por más de 5 años y vale la pena ser prudente en cuanto al tiempo de prescripción.^{4,6,7}

Contraindicaciones absolutas.

- Neoplasias estrógeno dependientes en particular mama y endometrio.
- Sangrado uterino de etiología no determinada dada la posibilidad de hiperplasia o cáncer de endometrio.
- Trombosis vascular reciente con embolia.
- Insuficiencia hepática aguda.
- Enfermedad vascular cerebral.

Entre 1966 y 1975 la terapia hormonal de reemplazo alcanzó su máxima popularidad; después de la posible relación entre estrógenos y cáncer uterino marcó una declinación cambiando con el uso de progestágenos concomitantes.⁶

El endometrio.

El endometrio es un tejido hormonosensible que se halla sometido cíclicamente a una proliferación, una diferenciación y una exfoliación.

El síntoma mayormente manifiesto de interrupción de la función ovárica cíclica es la amenorrea prolongada; la interrupción de la menstruación indica que la cantidad de estrógenos que producen los ovarios ya no es suficiente para promover la proliferación endometrial y la ausencia de producción cíclica de progesterona se acompaña de ausencia de la hemorragia por supresión.⁸

El endometrio tiene, tanto epitelio como estroma, gran capacidad de proliferación que es inducida principalmente por estrógenos, especialmente estradiol y mediada por factores locales, muchos de ellos originados en el propio estroma, como son citoquinas y factores de crecimiento.

Nos interesa fundamentalmente el componente epitelial del endometrio, y a este nivel los estrógenos tienen las siguientes acciones:

Incrementa la síntesis de DNA.

Incrementa la concentración de receptores de estrógenos y progesterona.

Disminuyen la actividad isocítrico-deshidrogenasa y estradiol-deshidrogenasa, como consecuencia disminuyen la conversión de estradiol a estrona, por tanto inducen y estimulan la proliferación endometrial.

Acción de los progestágenos sobre el endometrio.

Disminuyen la síntesis de RNA y DNA.

Disminuyen la síntesis de receptores de estrógenos y progesterona.

Aumentan la actividad isocítrico-deshidrogenasa y estradiol deshidrogenasa, favorecen la conversión de estradiol a estrona, con una acción antiproliferativa.⁷

El sangrado posmenopáusico.

El sangrado posmenopáusico es definido como el que ocurre después de un año de amenorrea en mujeres sin tratamiento hormonal de reemplazo.^{8,9,10}

La atrofia endometrial es considerada como causa de sangrado en el 80% de paciente con sangrado posmenopáusico sin terapia hormonal, el cáncer de endometrio ocupa el cuarto lugar como causa de enfermedad genital mas común en zonas urbanas que rurales. Por lo anterior es importante su estudio en mujeres con y sin terapia hormonal de reemplazo.^{10,11}

Después de la menopausia, la incidencia global de cáncer endometrial es de cerca 0.1% mujeres por año, pero en las mujeres con hemorragia uterina anormal se acerca al 10%, este riesgo se encuentra elevado al menos cinco veces en las mujeres con antecedentes de empleo de estrógenos sin oposición, y disminuye en más de dos terceras partes en las mujeres que toma un estrógeno y un progestageno combinados, los precursores del cambio

maligno como la hiperplasia endometrial compleja durante la transición menopáusica. En el endometrio, la producción de estrógenos sin oposición por progesterona, propia del climaterio premenopáusico, lleva a mayor riesgo de hiperplasia y cáncer de endometrio.

Los parámetros epidemiológicos, humorales y clínicos sugieren un origen hormonal. Esto se basa en los siguientes fenómenos, ciertos factores que aumentan la exposición a los estrógenos endógenos o exógenos sin un contrapeso progestacional tales como obesidad, menarca precoz o menopausia tardía y también la exposición a estrógenos exógeno sin contrapeso progestacional como tratamiento en la menopausia, anticoncepción oral secuencial, mientras que otros factores que aumentan la exposición a la progesterona disminuyen la exposición a los estrógenos como anticonceptivos orales combinados, menopausia precoz, tabaquismo.¹²

Hay que señalar que en las pacientes con útero, es de vital importancia no estimular endometrio y el dar tratamiento con progestágenos.

Después de la menopausia ante una carencia de cambios cíclicos inducidos por estrógenos y progesterona, sobre el endometrio, este se demuestra inactivo con glándulas individuales que se tornan quísticas dilatadas recubiertas de epitelio columnar aplanado; sin embargo puede presentarse metrorragia la cual debe ser estudiada ampliamente para descartar malignidad.^{8,11}

El cáncer de endometrio.

El carcinoma de endometrio ocupa el primer lugar en la patología oncología genital en algunos países y representa un problema de salud se ha calculado que el 2 a 3% de las mujeres en estados unidos desarrollaran cáncer de endometrio en alguna etapa de su vida, la mayor incidencia se observa en Estados Unidos en de 45.8 por 100 000 y Alemania con cifras de 33.8 x 100 000, con tasas bajas en Japón y la India; en nuestro país es de 2.6 x 100 000.

El adenocarcinoma del endometrio se desarrolla preferentemente en mujeres con menopausia; es raro que se encuentre en mujeres menores de 40 años.

El endometrio puede alterarse desarrollando diferentes estados de hiperplasia que podrían terminar en un adenocarcinoma. La hiperplasia de endometrio se ha estudiado y tiene su clasificación según la sociedad internacional de patología ginecológica, siendo la siguiente: hiperplasia simple, hiperplasia quística, hiperplasia leve, hiperplasia compleja dentro de la cual se encuentra la hiperplasia adenomatosa y la hiperplasia moderada, así como la que presenta atipias, adenomatosa con atipia.

El cuadro clínico de las hiperplasias del endometrio se expresa con hemorragia genital anormal de abundancia variable en pacientes que están tomando hormonas para el climaterio, así como aquellas portadoras de obesidad, los ciclos anovulatorios crónicos y los tumores funcionantes ováricos productores de estrógenos pueden ocasionar una hiperplasia endometrial.

Los precursores del cambio maligno, como la hiperplasia endometrial compleja pueden ser diagnosticados por medio de varios estudios, dentro de los cuales destacan ultrasonido pélvico, histeroscopia y el estudio de oro que es la biopsia de endometrio.^{14,15,16} Dentro de los factores de riesgo se encuentran la obesidad, la menarca precoz, la menopausia tardía, la nuliparidad, diabetes mellitus y uso de hormonales, por lo que siempre debe estudiarse.^{17,18,19,20}

Biopsia de endometrio.

La biopsia de endometrial es un procedimiento diagnóstico.

Indicaciones.

Se utiliza para evaluar el sangrado uterino anormal en pacientes posmenopáusicas.

Puede realizarse en régimen ambulatorio y sin anestesia, alguna.

Es necesaria una exploración pélvica bimanual para determinar la posición exacta del útero y para detectar anomalías de los anexos.

Contraindicaciones.

Son la existencia de enfermedad inflamatoria pélvica o de trastornos de la coagulación.

Técnica.

Después de exponer el cérvix. El labio anterior del cérvix se coge con una pinza de Pozy, se realiza una histerometría, con una cánula de Novack con aspiración se extraen sendas o tiras de endometrio de la cara anterior y posterior.

Complicaciones.

Perforación uterina con lesión de órganos adyacentes (intestino, vejiga, uréter, sangrado e infección.²¹

Diagnóstico histológico.

Es el más conveniente para el estudio del sangrado posmenopáusico, este se realiza al describir los hallazgos histopatológicos de la muestra de endometrio tomada por medio de biopsia. En muchos casos el endometrio aparece claramente engrosado o polipoide, la hiperplasia endometrial se caracteriza por la proliferación de glándulas y estroma, que dan origen a la típica imagen engrosada, aterciopelada de color amarillo crema, lobulada pseudopolipoide, con apreciación del cúmulo focal de glándulas, a veces algunas son quísticas y dilatadas, la actividad secretoria está ausente o es focal y esporádica, se aprecian mitosis, no resultan más numerosas que un endometrio proliferativo, los nucleolos son prominentes sin ninguna protusión del epitelio glandular hacia la luz. Puede encontrarse una hiperplasia quística referente a un endometrio inactivo con degeneración quística, hiperplasia adenomatosa sugiere un predominio del número glandular y el subsecuente amontonamiento. Con atipias, consiste en un aumento del tamaño nuclear, hiper cromasia o irregularidad de la forma.

De este modo hay cuatro posibles patrones de hiperplasia endometrial: simple sin atipia, compleja sin atipia, simple con atipia y compleja con atipia.

En general se acepta que las pacientes con hiperplasia atípica tienen mayor probabilidad de desarrollar carcinoma, que las que tienen lesiones benignas del endometrio aunque resulta difícil valorar dicho riesgo. En las mujeres ancianas posmenopáusicas, la tasa de progresión de la hiperplasia atípica a adenocarcinoma parece ser mayor. Cabe mencionar los tipos de adenocarcinoma encontrados siendo los siguientes: adenocarcinoma, adenoacantoma, adenoescamoso, adenocarcinoma de células claras, adenocarcinoma papilar, carcinoma secretor, de los cuales se toma el grado de diferenciación histológica como pronóstico y manejo.^{22,23,24,25,26}

Tratamiento.

Las consideraciones más importantes en cuanto al tratamiento de la hiperplasia endometrial son la edad de la paciente y el patrón histológico del proceso hiperplásico. Tanto la progesterona como los progestágenos sintéticos han producido la inversión de hiperplasias con y sin atipia hacia un patrón atrófico, el resultado final del efecto local del progestágeno sobre el tejido endometrial neoplásico es aparentemente la diferenciación, la maduración, la secreción, la metaplasia epitelial y la atrofia. Por ello los agentes progestacionales pueden eliminar el efecto carcinogénico de los estrógenos sobre el endometrio. Y en caso de diagnosticarse un cáncer endometrial se dará un tratamiento dependiendo del estadio clínico tomando los tratamientos más adecuados de acuerdo al paciente desde el médico hasta el quirúrgico.²³

II.JUSTIFICACIÓN

Sabemos que el sangrado posmenopáusico es una gran angustia para la paciente, por ser un dato de alarma con respecto a un posible cáncer de endometrio, motivo por el cual algunas pacientes no desean tratamiento hormonal de reemplazo.

Lo ideal es que antes de ofrecer una terapia hormonal de reemplazo, es informar a la paciente sobre su posible efecto en los órganos estimulados, siendo de nuestro interés la utilidad de la biopsia de endometrio como método certero en el diagnóstico oportuno de alteraciones que desencadenen un cáncer.

El cáncer de endometrio puede ser fácilmente diagnosticado detectándose oportunamente, pues el precursor del mismo es la hiperplasia endometrial con atipias, por lo que es importante observar el manejo con hormonas.

Del mismo modo hay que señalar que toda mujer posmenopáusica es candidata a terapia de reemplazo hormonal para mejorar la calidad de vida de la misma, disminuyendo la osteoporosis y el riesgo de fracturas así como la sintomatología climatérica.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿La terapia de reemplazo hormonal con progestágenos estimula el endometrio en pacientes con sangrado posmenopáusico?

HIPÓTESIS.

La terapia de reemplazo hormonal con progestágenos no estimula el endometrio en pacientes con sangrado posmenopáusico.

IV.OBJETIVO

1. Analizar los resultados de biopsia de endometrio de pacientes que presentaron sangrado posmenopáusico con y sin terapia hormonal de reemplazo con progestágenos.

MATERIAL Y MÉTODOS.

DISEÑO DE ESTUDIO:

Retrospectivo, descriptivo, comparativo.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

UNIVERSO DE TRABAJO:

Los pacientes del sexo femenino del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos que presentaron sangrado posmenopáusico con y sin terapia hormonal de reemplazo con progestágenos en las que se practicó biopsia de endometrio en el servicio de ginecología y obstetricia, en el periodo del enero del 2000 a junio del 2003.

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

Variable Independiente.

Sangrado posmenopáusico.

Edad

Sexo.

Variable dependiente.

Biopsia de endometrio.

Terapia de reemplazo hormonal.

DEFINICIÓN CONCEPTUAL DE VARIABLES

Variable Independiente La presencia de sangrado posmenopáusico en el sexo femenino con edad de menopausia en mayores de 40 años.

Variable dependiente.

La toma de biopsia de endometrio en pacientes con sangrado posmenopáusico y los resultados de la misma con y sin terapia hormonal de reemplazo con progestágenos.

TAMAÑO DE LA MUESTRA.

En el presente estudio se realizó la recolección de expedientes clínicos de pacientes que presentaron sangrado posmenopáusico, en el periodo de los años 2000 al 2003 con y sin terapia hormonal de reemplazo con progestágenos, a las cuales se les realizó biopsia de endometrio, siendo un total de 70 pacientes.

CRITERIOS DE SELECCIÓN.

Criterios de Inclusión:

Pacientes del genero femenino con sangrado posmenopáusico.

Paciente con y sin terapia hormonal de reemplazo con progestágenos.

Criterios de Exclusión:

Pacientes con perimenopáusia.

Pacientes con miomatosis.

Criterios de Eliminación:

Pacientes que recibieron terapia de reemplazo hormonal con estrógenos progestágenos combinados.

Pacientes con sangrado posmenopáusico sin reporte de patología.

MATERIAL Y MÉTODOS

PROCEDIMIENTO.

Previa autorización del comité de ética e investigación del Hospital se llevó a cabo el presente estudio de investigación en pacientes del sexo femenino, con sangrado posmenopáusico con terapia y sin terapia hormonal de reemplazo que cumplan con los criterios de selección.

Se captaron los expedientes de los pacientes en archivo clínico del hospital previa autorización del mismo. Se recolectaron datos en tablas estadísticas con variables específicas formando 2 grupos.

Grupo 1: pacientes del sexo femenino a quienes se realizó biopsia de endometrio, que presentaron sangrado posmenopáusico con terapia hormonal de reemplazo con progestágenos.

Grupo 2: pacientes del sexo femenino a quienes se realizó biopsia de endometrio, que presentaron sangrado posmenopáusico sin terapia hormonal de reemplazo con progestágenos.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Se obtuvo la aprobación del comité local de investigación del hospital, se solicitó el apoyo del jefe de servicio de ginecología para la realización del estudio, se recolectó la muestra en un tiempo determinado mínimo de 3 meses aproximadamente, se analizaron los datos y reportes clínicos relevantes a través del programa estadístico SPSS. Se publicarán los resultados en revista de divulgación científica.

TABULACION DE DATOS

En hoja recolectora de datos anexo 1 de variables de medición como son:

Variables demográficas y de control.

Evaluación de resultados de biopsia de endometrio.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se obtuvieron promedios y desviación estándar para la variable cuantitativa; media y percentil 25 y 75 para las variables normales, para probar la hipótesis se hizo χ^2
Para la variable cuantitativa se utilizó la t de student.

CONSIDERACIONES ÉTICAS.

El presente estudio no viola ninguno de los principios básicos, éticos de la investigación en seres humanos, siendo los datos obtenidos de tipo confidencial y solamente para divulgación científica. Se apega a la Ley General de Salud de la Republica Mexicana vigente en materia de investigación y con base en la Declaración de Helsinki, buscando ante todo el beneficio de los pacientes, se dictamino por el comité local de investigación de la unidad médica correspondiente.

RECURSOS PARA EL ESTUDIO.

RECURSOS HUMANOS.

Médicos (ginecología, patología).
Personal de archivo clínico.

RECURSOS MATERIALES.

Papelería.
Expedientes
Reportes de biopsia de endometrio
Propios del Hospital.

RECURSOS FINANCIEROS.

Aportados por el hospital

VI. RESULTADOS

Dentro del presente estudio, se incluyó un total de 70 pacientes que presentaron sangrado posmenopáusico, divididos en 2 grupos. El primero con 40 pacientes (57.9%) que recibió tratamiento hormonal de reemplazo con progestágenos. El segundo grupo con 30 pacientes (42.9%) que no recibieron terapia de reemplazo hormonal con progestágenos como se aprecia en la gráfica (1).

Las variables demográficas encontradas fueron valoradas en promedio y en desviación estándar con respecto al grupo global y al grupo I y grupo II y que se muestran en la tabla 1.

Considerando el total de pacientes a quienes se realizó la biopsia de endometrio se encontraron cinco categorías histológicas siendo las siguientes: hiperplasia simple en 13 pacientes, hiperplasia quística en 1, atrofia de endometrio en 43, endometrio secretor en 6 y endometrio proliferativo en 7. La mayoría de pacientes que presentaron atrofia de endometrio (43), por lo que no hubo estimulación en ambos grupos, pero es notable que los 27 pacientes restantes presentaron estimulación a endometrio siendo un total de 13 con hiperplasia simple y 1 con hiperplasia quística y solamente 6 con endometrio secretor y 7 proliferativo como se observa en la gráfica (2).

El estudio refleja que las 4 categorías histológicas que reportaron estimulación a endometrio fueron las siguientes: con hiperplasia simple en el grupo I con 7 y grupo II con 6, con hiperplasia quística solo 1 en el grupo I con endometrio secretor con 3 en ambos grupos y con 4 con endometrio proliferativo en grupo I y grupo II con 3 según se observa en la gráfica (2).

El estudio reflejo en las 4 categorías descritas un mayor número con estimulación en el grupo I gráfica (3).

En ambos grupos de estudio se observó que la mayoría de pacientes no presentó factores asociados a la posmenopausia tabla II y gráfica (4).

VII.DISCUSIÓN.

En el presente estudio encontramos un 25.8% de atrofia de endometrio en pacientes que no recibieron terapia de reemplazo hormonal. Mounsey, el colegio americano de ginecología y obstetricia recomienda la toma de biopsia de endometrio basal en mujeres que recibirán terapia de reemplazo hormonal, además consideran el uso apropiado de estrógenos y acetato de medroxiprogesterona, en pacientes que conservan útero, así como toma de biopsia en pacientes con menopausia y presencia de sangrado.^{23,25} En la génesis de la mayoría de las hiperplasias de endometrio existe un estado de hiperestrogenismo sin oposición de progesterona, por lo tanto es lógico que la terapia hormonal de reemplazo en la menopausia pueda inducir la proliferación del endometrio mantenida,²³ ante esta situación Whitehead y Fraser encuentran un 20 a 40% de mujeres con hiperplasia endometrial tratadas sólo con estrógenos sin oposición principalmente durante los primeros 6 meses de terapia siendo en su mayoría quística y hasta un 7% sin presencia de atipias,²⁶ Creasy y col. Deducen que los progestágenos decrecen la hiperplasia de endometrio durante la terapia hormonal de reemplazo en la menopausia; nuestro estudio mostró que el 18.6% de las pacientes presentaron hiperplasia simple y 1.4% correspondió a hiperplasia quística, teniendo relación con otro estudio en el cual se encontró presencia de hiperplasia quística hasta en un 1% con terapia cíclica.²⁶ No obstante se ha señalado que en la hiperplasia quística la posibilidad de progresión a carcinoma es de 0.4% y en la hiperplasia atípica existe más del 50% de posibilidades de progresión a cáncer.

Con respecto a la muestra obtenida (70 pacientes) con y sin terapia hormonal de reemplazo con progestágenos y sangrado posmenopáusico no resultó estadísticamente significativa, pero aun así consideramos es una patología de importancia pues en México la tasa reportada de cáncer de endometrio es de 2.6 x 100.000 y esta es una enfermedad que se presenta predominantemente en las mujeres posmenopáusicas.

Se requiere de una muestra mayor para tomar resultados de acuerdo a los hallazgos.

Hemos de considerar que sería recomendable el uso de ultrasonido pélvico previo a la toma de biopsia de endometrio, así como la toma de biopsia de endometrio previo al inicio de la terapia hormonal de reemplazo, principalmente en pacientes con factores de riesgo como obesidad, diabetes, hipertensión, que pudieran tener síntesis periférica de estrógenos y que pudieran estimular el endometrio.

Llama la atención el hecho de que los pacientes que recibieron manejo con progestágeno presentaron estimulación endometrial, contrariamente a lo que otros estudios ya documentados indican y que suponen que el sangrado en las pacientes era debido a atrofia de endometrio.

Finalmente debe señalarse que nuestra población cuenta con pocos factores de riesgo para la presencia de cáncer de endometrio pues sólo el 47% curso con Obesidad, y con Diabetes e hipertensión sólo en un 28.6% y 17.1% con respecto de la mayoría de los autores que las condicionan como factores de riesgo.

CONCLUSIONES

El 61.4% de nuestra población (43 paciente), presentó atrofia de endometrio y no tuvieron estimulación.

Es de considerar la presencia de un mayor número de pacientes que presentaron hiperplasia endometrial en aquellos que recibieron tratamiento con progestágenos que contrariamente a la bibliografía han probado ser efectivos en la protección de hiperplasia endometrial.

Ante tal circunstancia consideramos que es importante efectuar la biopsia de endometrio, que hoy por hoy sigue siendo un auxiliar imprescindible en el diagnóstico de la patología endometrial, tomando siempre en cuenta los factores de riesgo como son diabetes mellitus, hipertensión, obesidad, tabaquismo, que condicionan la estimulación de endometrio, con el desarrollo inicial de una hiperplasia y secundariamente un cáncer de endometrio.

Por lo tanto es importante tomar en cuenta que nuestra hipótesis fue nula y siempre hay que vigilar el endometrio teniendo presente su estimulación, siendo recomendable en pacientes con factores de riesgo ya citados la realización de biopsia de endometrio, debido al riesgo de que el sangrado posmenopáusico pudiera ser secundario a un cáncer de endometrio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ahued A., Roberto. Ginecología y obstetricia aplicadas. México; Editorial Manual Moderno, 2003.
2. Alvarado Gloria; Factores que pueden estar asociados con la edad de presentación de la menopausia estudio multicéntrico; Ginecología y obstetricia de México; 1995; vol. 63.
3. Van Noord P; Age at natural menopause in a population-based screening cohort; the role of menarche, fecundity, and lifestyle factors. Fertil Steril 1997; vol 68; 1:95-102.
4. Carranza Lira, Sebastian. Fundamentos de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva. México; MDM, 2003.
5. Zarate, Arturo. Endocrinología de la mujer. México, Editorial Prado. 2002.
6. Rodríguez Segismundo. Mas allá de la terapia hormonal de reemplazo clásica; México, 2002.
7. Pellicer, Antonio. Climaterio y menopausia. México. Editorial Panamericana. 1998. Volumen 4 numero 2.
8. Berek. Jonathan. Ginecología de Novack. México. Mc Graw Hill. Interamericana. 1996.
9. Fontaine Patricia, Endometrial Cancer, Cervical Cancer and the Adnexal Mass, Oncology, 1998. 25-2.
10. Pickard James, Is bleeding a predictor of endometrial hyperplasia in postmenopausal women receiving hormone replacement therapy?, American Journal of Obstetrics and Gynecology, 1997, 5-177.
11. Whitehead M.I, The Role and Use of Progestogens, Obstet Gynecol 1990, 75-59.
12. Nogales FF, Prognostic factors in endometrial neoplasia: old and new. Curr Opin Obstet Gynecol 1996; 8: 74-78.
13. Carranza Sebastian, Correlación de los hallazgos Histopatológicos con las Variables Ultrasonográficas del Endometrio conforme al peso corporal y distribución del tejido adiposo en la postmenopausia, Ginecología y Obstetricia de México, 1996-64.

14. Ben-Yehuda Ohad; Does Hysteroscopy Improve upon the Sensitivity of Dilatation and Curettage in the Diagnosis of Endometrial Hyperplasia or Carcinoma, *Gynecology Oncology*, 1998, 68-4.
15. Fleisher Arthur, An assessment of the value of ultrasonographic screening for endometrial disease in postmenopausal women without symptoms, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2001, 184-2.
16. Clark T.J, Endometrial biopsy is an accurate diagnostic test for endometrial cancer in women with abnormal uterine bleeding-meta-analysis, *Gynecological oncology*, 2002, 4-4.
17. Humprey Linda, Postmenopausal Hormone Replacement Therapy, *Annals of Internal Medicine*, 2003, 138.
18. Mounsey Anne, Postmenopausal bleeding, *Clinics in Family Practice*, 2002 16, 4-1.
19. Anarte M.T, Tratamiento Hormonal y Psicológico ¿Alternativa terapéutica para la menopausia, *Climaterio*, 1998, 1-6.
20. Reihold Caroline, Postmenopausal bleeding: value of imaging, *Radiologic Clinics of North America*, 2002, 40-3.
21. Hirsch. Atlas de cirugía ginecológica, quinta edición. México. MARBAN.2000.
22. Canavan Timothy, Endometrial Cancer *Family Physician*, 1999, 59-11.
23. Fernández, Carlos. Cáncer Genital Femenino, Primera edición, México. PAC GO-1. 1998 .64.
24. Hertig A. Sommers S Genesis of endometrial cancer. I study of prior biopsies, *cancer* 1949, 2m.
25. Comino R Larca ME. Hiperplasias Endometriales. En Comino R Hemorragia uterina disfuncional. Barcelona, JR PROUS 1993, 203-236.
26. Farquhar C.M, An evaluation of risk factors for endometrial hyperplasia in premenopausal women with abnormal menstrual bleeding, *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1999, -181-3.
27. Nachtigall Lila, Enhancing Patient Compliance with Hormone Replacement Therapy at Menopause, *Obstet Gynecol*, 1990, 75-77.

TABLA I DATOS DEMOGRÁFICOS

	GLOBAL	GRUPO 1	GRUPO 2
EDAD	53.7 ±6.26	54 ± 6.7	53.3±6.0
MENARCA	12.62 ± 1.39	12.4± 1.4	12± 1.0
IVSA	21.60 ± 4.15	22 ± 4.1	21 ± 4.0
MENOP	48.61 ± 5.15	48.1 ± 4.9	49 ± 2.0
T MENOP	5.35 ± 5.55	5.8 ± 5.4	4.7 ± 5.6

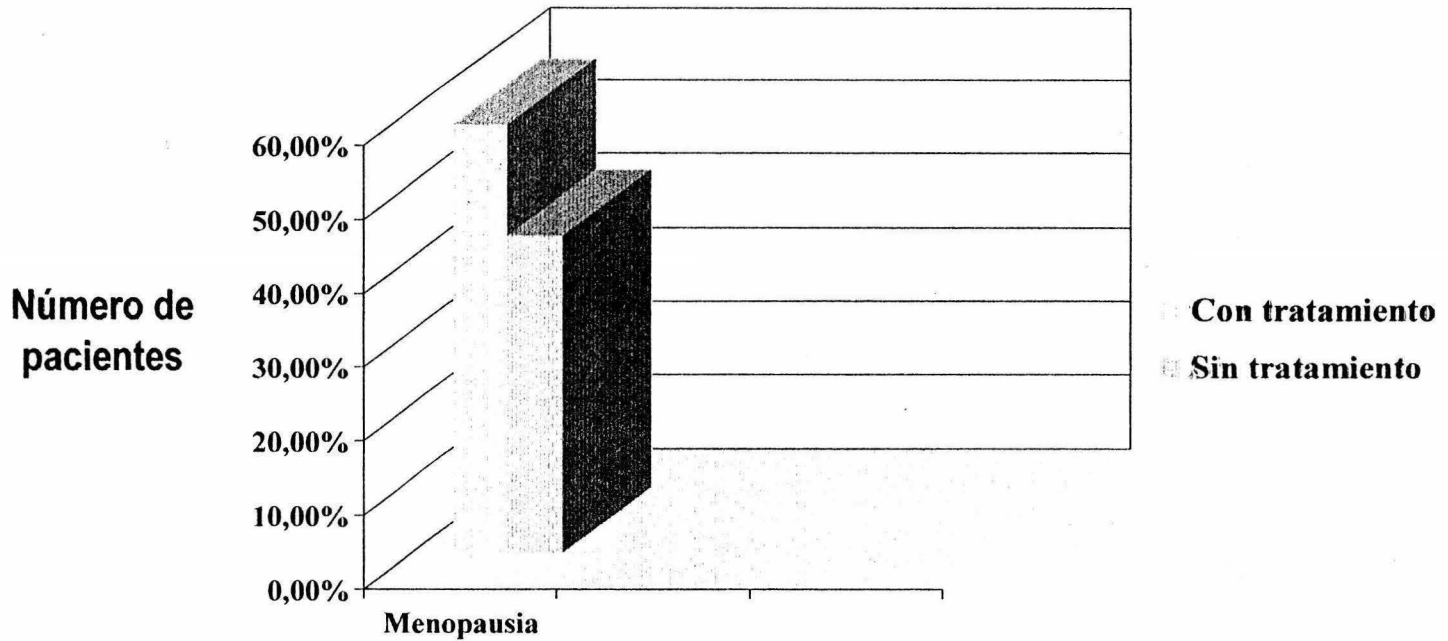
NO SE PRESENTÓ SIGNIFICANCIA ESTADÍSTICA EN LOS GRUPOS

TABLA II. DATOS DEMOGRÁFICOS

Gestas	3 Hijos	
Diagnóstico de biopsia	Atrofia de endometrio 61.4%	
	Positivo	Negativo
Tabaquismo	32.9%	67.1%
Hipertensión	28.6%	71.4%
Diabetes mellitus	17.1%	82.9%
Obesidad	47.1%	52.9%
Tratamiento médico	57.1%	42.9%

Muestra los valores expresados en porcentajes

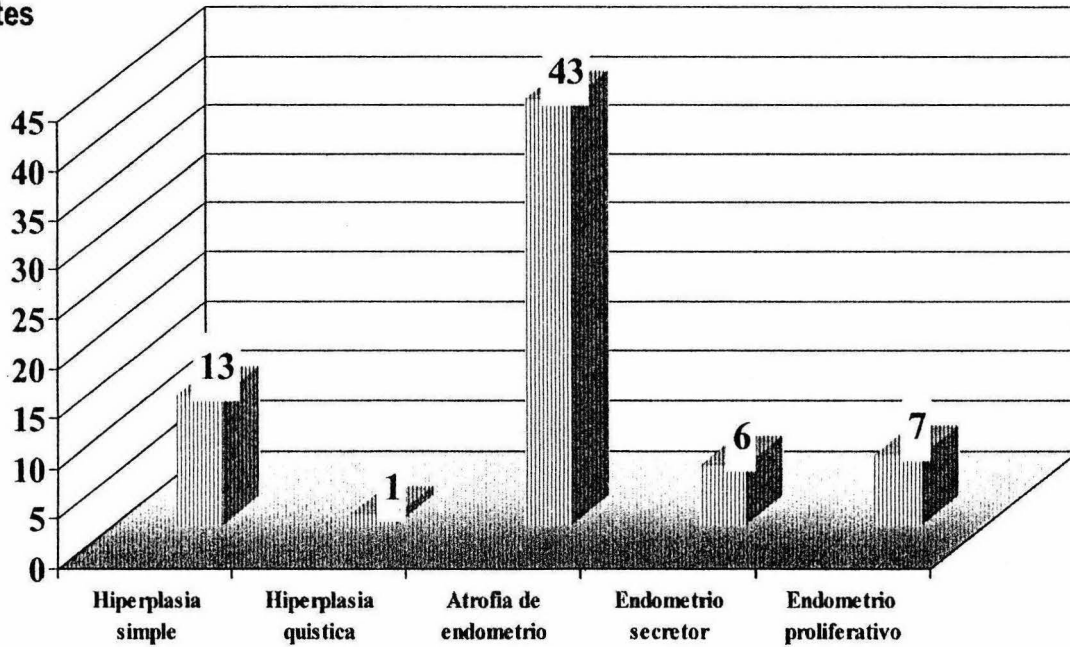
GRÁFICA NO. 1 TERAPIA HORMONAL DE REEMPLAZO PARA LOS GRUPOS



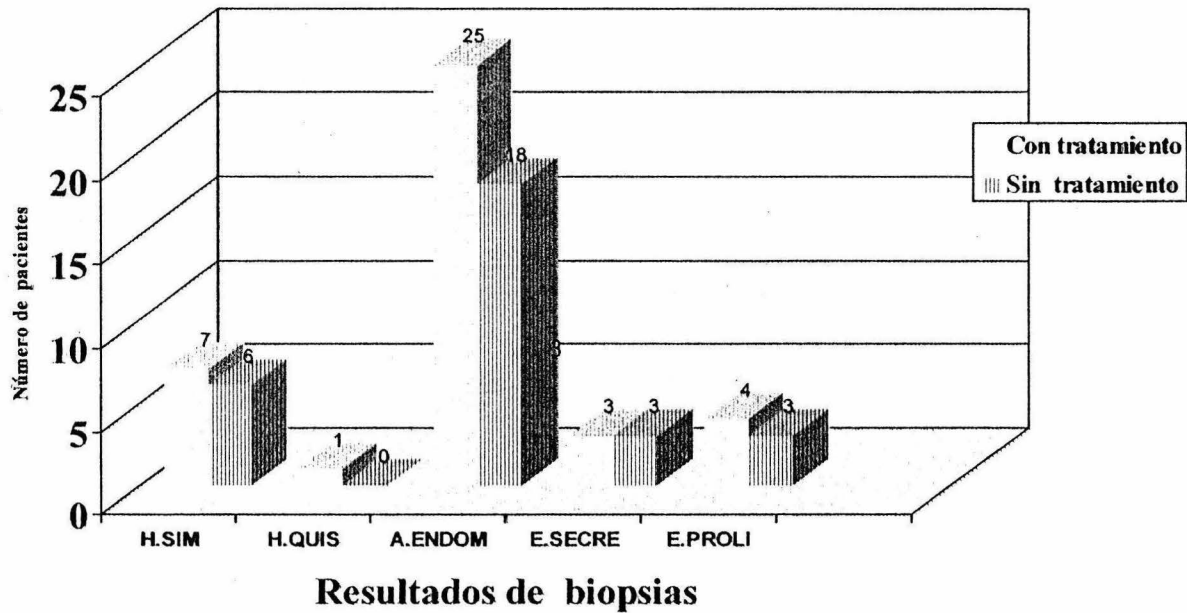
MUESTRA LOS VALORES EXPRESADOS EN PORCENTAJES

GRÁFICA NO. 2 RESULTADOS DE BIOPSIA EN MENOPAUSIA

Número de
pacientes



GRAFICA NO. 3 RESULTADOS DE LAS BIOPSIAS EN LOS DIFERENTES GRUPOS



GRAFICA NO.4 ENFERMEDADES ASOCIADAS EN LA POSMENOPAUSIA

