



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARÍA DE SALUD

HOSPITAL DE LA MUJER

**BIOPSIA ENDOMETRIAL AMBULATORIA MEDIANTE
CANULA DE NOVAK VS. PIPELLE DE ASPIRACION DE
CORNIER**

**TESIS QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA
EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
PRESENTA LA:**

DRA. ADRIANA HERNÁNDEZ ALVAREZ

Asesor: DR. CELSO DIÓGENES RAMÍREZ PALACIOS

MÉXICO, D.F.

FEBRERO 2010



**Hospital
de la Mujer**



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN



SECRETARÍA DE SALUD

HOSPITAL DE LA MUJER

**BIOPSIA ENDOMETRIAL AMBULATORIA MEDIANTE
CANULA DE NOVAK VS. PIPELLE DE ASPIRACION DE
CORNIER**

**TESIS QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA
EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
PRESENTA LA:**

DRA. ADRIANA HERNÁNDEZ ALVAREZ

Asesor: DR. CELSO DIÓGENES RAMÍREZ PALACIOS

AUTORIZACIÓN DE TESIS

AUTORIZACIÓN

**DR. LUIS ALBERTO VILLANUEVA EGAN
DIRECTOR MÉDICO
HOSPITAL DE LA MUJER**

**DR. CELSO DIÓGENES RAMÍREZ PALACIOS
MÉDICO ADSCRITO
HOSPITAL DE LA MUJER**

**DR. JOSÉ LUIS ROSAS RAMÍREZ
JEFE DE ENSEÑANZA
HOSPITAL DE LA MUJER**

**DRA. MARÍA DEL CARMEN CÓRDOVA MENDOZA
SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL DE LA MUJER**

**DR. ESTEBAN GARCÍA RODRÍGUEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
HOSPITAL DE LA MUJER**

AGRADECIMIENTOS

A mis maestros; con admiración y respeto.

A mi hijo; que vino a darle luz, esperanza y sentido a mi vida.

Para mi marido; por brindarme su amor, paciencia y compañía.

A mi madre; por su apoyo incondicional, a quién le debo todo lo que soy y a mi hermano; por impulsarme en todo momento.

A mis amigos; por haber recorrido este largo camino juntos.

ÍNDICE

Introducción.....	8
Antecedentes.....	11
Marco teórico	
Introducción	19
Antecedentes	20
El ciclo menstrual normal	24
Endocrinología	28
Inducción de receptores	29
Genes Diana	29
Histología	30
Fase proliferativa temprana	30
Fase proliferativa tardía	31
Fase secretora	31
Fase lútea	31
Menstruación	32
Anormalidades del ciclo menstrual	33
Diagnóstico diferencial	34
La mujer pre-menopáusica	34
Sangrado excesivo o irregular	34

Embarazo	35
Anovulación	35
Enfermedad uterina	36
Enfermedad cervical	37
Enfermedad vaginal/vulvar	37
Medicamentos	38
Enfermedades sistémicas	38
Evaluación	39
La mujer perimenopáusica	40
La mujer postmenopáusica	41
Métodos de evaluación endometrial	43
Dilatación y legrado	43
Biopsia endometrial	44
Historia	44
Técnica para la obtención de la biopsia endometrial	46
Complicaciones de la biopsia endometrial	46
Aplicación de la biopsia endometrial	48
Diagnóstico de carcinoma de endometrio por biopsia endometrial	48
Dating endometrial	49
Enfoque histopatológico	50
Categorías histopatológicas	51
Examen y reporte de especímenes de histerectomía	54

Histeroscopia	55
Ultrasonografía	57
Imagen por Resonancia Magnética	59
Planteamiento del Problema	60
Justificación	61
Hipótesis	62
Objetivos del estudio	63
Material y método	64
Tipo de población	64
Tipo de estudio	64
Criterios de inclusión	64
Criterios de exclusión	64
Aleatorización	65
Procedimiento	65
Análisis de la información	65
Resultados	67
Discusión	70
Conclusiones	70
Tablas	71
Figuras	76
Anexo	90
Bibliografía	92

INTRODUCCION

Las alteraciones en el ciclo menstrual constituyen un problema común, representando hasta el 30% de los motivos de consulta al ginecólogo.

Estas alteraciones en el sangrado menstrual se describen con diversos términos, dependiendo de la presencia o ausencia del flujo hemático, regularidad, cantidad de pérdida sanguínea, así como por su etiología.

Las causas de estas alteraciones del ciclo menstrual son diversas y pueden ser secundarias a patología sistémica o localizada a los órganos reproductivos tanto benigna como maligna.

Cualquier sangrado irregular con 3 meses de evolución sin que ocurra ningún episodio de menorragia debe ser estudiado cuidadosamente.

También la presencia de sangrado irregular con duración mayor de 6 meses, un episodio de menorragia o una longitud del ciclo menor de 17 a 19 días, es indicación para efectuar una evaluación endometrial.

El método considerado como “Estándar de Oro” para evaluar el sangrado uterino anormal es la dilatación y el legrado, que requiere de la dilatación del cérvix para permitir la inserción de una legra en la cavidad endometrial. Esta técnica permite tomar muestra de todo el endometrio, pero requiere de anestesia para la dilatación cervical y el curetaje. Es factible manipular la legra a través de la superficie endometrial anterior y posterior para obtener tejido libre. Con este procedimiento también es posible realizar un legrado fraccionado, obteniendo muestras del endometrio y de la mucosa endocervical. El muestreo fraccionado es particularmente útil en la evaluación de posible patología endocervical como por ejemplo, valorar la extensión de un adenocarcinoma endometrial al endocérvix.

La dilatación y el legrado se utiliza cuando se requiere obtener un muestreo extenso del endometrio para excluir patología significativa o bien en casos que se requiere remover toda la cantidad posible de endometrio debido un sangrado uterino severo.

Las complicaciones de la dilatación y el legrado incluyen hemorragia, infección y perforación, aunque cada una de estas complicaciones ocurre entre 4 a 6 por cada 1,000 procedimientos.

Debido a que numerosas pacientes en quienes se efectúa este procedimiento no requieren de histerectomía, resulta difícil el determinar su sensibilidad y especificidad diagnóstica. Sin embargo, en diversos estudios se refiere que la dilatación y el legrado presentan una falla importante en relación con la detección de pólipos, hiperplasia y carcinoma.

De hecho, en un estudio realizado por Stock-et al se efectuó dilatación y legrado inmediatamente antes de efectuar histerectomía y los autores encontraron que se muestrea menos de la mitad de la cavidad endometrial, sugiriendo que este procedimiento puede fallar para la detección de patología endometrial.

Por otro lado, la realización de la dilatación y el legrado de manera previa a la realización de una histerectomía por miomatosis tiene poco valor práctico.

Diversos autores también encuentran discrepancias entre el grado de carcinoma endometrial encontrado en especímenes por dilatación y legrado en comparación con los especímenes obtenidos mediante histerectomía.

La biopsia endometrial es un procedimiento utilizado para obtener una muestra de la cavidad uterina. Consiste en la obtención de tejido endometrial a través de un canal cervical sin dilatación. Inicialmente este procedimiento se desarrolló en el contexto de la evaluación del sangrado uterino anormal para excluir cáncer del útero; sin embargo, su aplicación se ha extendido a diversas áreas que incluyen la biología de la reproducción, biología molecular, proteómica y en la investigación de células madre.

El procedimiento de biopsia endometrial idóneo, debe ser sencillo, indoloro y no costoso. El tejido obtenido debe ser adecuado y de buena calidad para una evaluación histopatológica satisfactoria. El procedimiento no debe asociarse con complicaciones importantes.

Por lo anterior se consideró lógico el desarrollar un catéter delgado que pudiera ser insertado en el útero sin requerir dilatación cervical para la obtención de muestras de la cavidad uterina.

La Novak Curette, que aún se le utiliza, fue descrita hace aproximadamente 50 años. Sin embargo, la cánula más utilizada en los países desarrollados es la Pipelle de Cornier, comúnmente conocida como “Cornier Pipelle” o simplemente cánula de Pipelle.

Con el transcurrir del tiempo, se han desarrollado diversos catéteres.

En un meta-análisis se demostró que la cánula de Pipelle resultó superior, especialmente en mujeres postmenopáusicas para la detección de carcinoma endometrial e hiperplasia atípica cuando se le comparó con otras técnicas de muestreo endometrial.

De manera reciente se desarrolló la Pipelle Mark II para la obtención de muestras en mujeres con atrofia endometrial y proporciona muestras adecuadas para análisis citológico.

El método más utilizado de evaluación con estos dispositivos consiste en realizar una biopsia endometrial efectuada en el consultorio, introduciendo una cánula de Pipelle a través del cérvix para la obtención de muestras endometriales. Usualmente se efectúan varias maniobras con la cánula de Pipelle con el objeto de obtener tejido de todo el útero, a pesar de ser un procedimiento que se realiza de manera ciega.

El presente es un estudio comparativo que pretende evaluar la calidad de la muestra para estudio histopatológico del endometrio mediante cánula de Novak vs. Pipelle de aspiración de Cornier en las pacientes que fueron llevadas a histerectomía total abdominal por diferentes diagnósticos, tomando como comparación la correlación resultante en el diagnóstico histopatológico del endometrio en el estudio de la biopsia preoperatoria y de la pieza quirúrgica final (útero).

ANTECEDENTES

BIOPSIA ENDOMETRIAL AMBULATORIA MEDIANTE CANULA DE NOVAK VS. PIPELLE DE ASPIRACION DE CORNIER.

El endometrio es un efector de las hormonas sexuales femeninas. Este puede presentar patología focal o difusa, maligna o benigna, y que suele presentar como principal manifestación el sangrado uterino anormal o la alteración de su estructura en la ecografía transvaginal de rutina.

En cualquier caso, el estudio histológico resulta fundamental si se pretende descartar la existencia del cáncer de endometrio.

Desde su introducción en Alemania a finales del siglo XIX, la biopsia endometrial (BE) representa una de las exploraciones anatomopatológicas más utilizadas en la práctica diaria. Por su facilidad de acceso ha sido una manera rápida y económica de realizar un diagnóstico de las enfermedades uterinas.

Durante muchos años la biopsia endometrial ha representado el “patrón oro” de diagnóstico. Sin embargo, la cuantificación de los niveles hormonales en sangre supuso un parcial abandono de la BE en el campo de las llamadas hemorragias funcionales. Igualmente ocurrió en el campo de la infertilidad donde, desaparecida la tuberculosis, la BE pasó a ocupar un papel secundario en la valoración diagnóstica de estas pacientes. Las dudas clínicas y las indudables molestias asociadas con la toma de la biopsia supusieron un declinar de esta exploración en las décadas de los 80 y 90.

Además, durante una época y como resultado de la cada vez mayor exactitud y fiabilidad de la ecografía vaginal, se llegó a pensar que la biopsia endometrial cedería terreno a la ecografía, al conseguir esta última delimitar un grosor endometrial diagnóstico que permitiría prescindir de la biopsia, exploración que suponía un tiempo mayor de consulta médica e incluso, en algunos casos, un breve ingreso hospitalario. Sin embargo, existen numerosos estudios que demuestran que la biopsia endometrial posee mayor sensibilidad y especificidad diagnóstica que la ecografía sola.

Utilizando niveles diagnósticos ecográficos de corte de 4 y 5 mm de grosor endometrial no es posible diagnosticar lesiones que sin embargo, se ponen en manifiesto en la toma biopsica.

Distintos estudios prueban que la biopsia endometrial sigue siendo el patrón de oro frente a cualquier técnica imagenológica.

En época reciente, con la introducción de distintos tipos de tratamientos durante la menopausia tanto hormonales sustitutivos como de terapia de tumores mamarios y su consiguiente monitorización, se han actualizado las técnicas de biopsia, especialmente formas mínimamente invasivas tales como la biopsia endometrial aspirativa (BEA) mediante Pipelle de Cornier o la menos difundida Ipas MVA.

La BEA representa la técnica más utilizada hoy en día en Europa. Otros países del primer, y del tercer mundo sobre todo, aun aplican técnicas biopsicas clásicas.

La evidencia internacional disponible señala que BEA es tan sensible y específica como la obtenida con DC, pero de menor costo, simple de efectuar, práctico y con menor frecuencia de complicaciones, por lo que debe constituir la primera elección en el estudio histológico del endometrio, cuando se sospecha una lesión difusa.

La pipelle de Corniere® está constituida por una envoltura externa flexible, transparente, de polypropylene, de 3.1 mm de diámetro externo, 2.6 mm de diámetro interno, y 23.5 centímetros de longitud; presenta una abertura lateral de 2.1 mm de diámetro en su extremo distal y cuatro graduaciones a 4, 7, 8 y 10 centímetros de ese extremo, con un pistón interno que permite la succión.

La BEA ha ocupado con ventaja tanto el discutible papel diagnóstico de la citología endometrial como el de la biopsia invasiva de la cánula de Novak, Vabra etc. Sin embargo, es correcto argumentar que el material obtenido es fragmentado y escaso, muy distinto al provisto por las técnicas clásicas de biopsia. Por esta razón, el patólogo debe conocer las ventajas y limitaciones de esta técnica y sacar el máximo partido en el diagnóstico.

A pesar de la escasez del material, se puede decir que en una práctica normal, el porcentaje de muestras valorables supera el 97%, razón por la cual el patólogo debe evitar en lo posible diagnósticos de material ausente, ininterpretable o insuficiente.

Desde un punto de vista histológico, el material obtenido por la BEA mantiene bien la relación glándulo/estromal y, si se realiza adecuadamente, se biopsia una superficie mayor que con otras técnicas.

El problema de la BEA radica sobre todo en los falsos negativos condicionados por la focalidad de lesiones endometriales tales como cambios atípicos, pólipos, miomas submucosos, etc. De todos modos, ante cualquier duda o reserva diagnóstica es necesario requerir una exploración invasiva bien histeroscópica o legrado de cavidad.

Para extraer la máxima información del material de la BEA, debe incluirse la totalidad del material con sangre, moco y detritus. Los artefactos de biopsia suelen ser frecuentes, sobre todo si la toma se ha adherido a gasa o ha sido incorrectamente manipulada.

El resultado del estudio del endometrio, en muestras obtenidas por biopsia aspirativa corresponde con alguna de las categorías histopatológicas siguientes, basadas en la clasificación de las lesiones endometriales propuesta por la OMS:

0. No se ha obtenido o identificado tejido:

Esta situación es realmente infrecuente, ocurriendo en apenas 1% de las tomas biópsicas.

1. Tejido insuficiente para diagnóstico:

La frecuencia de este evento es del 13%. Microscópicamente se observa material correspondiente a moco, polinucleares y tiras de epitelio exo o endocervical, fácilmente identificable este último por su citoplasma basófilo y polarización nuclear. El hecho de no encontrar fragmentos endometriales no significa que no se haya biopsiado la cavidad endometrial, ya que el endometrio puede haber quedado reducido a una mínima banda que apenas deja desprender escasísimo material. Este diagnóstico necesita obligatoriamente integrarse con la información de ultrasonidos, pues si la ecografía muestra un endometrio lineal, sin lesiones focales, con medidas no superiores a los 4 mm

(en doble capa) se debe considerar, aun en ausencia de tejido endometrial, como una atrofia.

2. Endometrio atrófico:

Es sin duda el diagnóstico más frecuente en la BEA de la mujer en la menopausia (70%), especialmente en pacientes recibiendo THS de tipo combinado. La tibolona y la mayor parte de los fitoestrogenos y los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERMs) se asocian, casi siempre, a este tipo de endometrio. Histopatológicamente se observan tiras o cintillas epiteliales correspondientes al epitelio endometrial superficial. En ellas los núcleos se sitúan en una sola fila en posición indiferente. Los citoplasmas son escasos. En ningún momento existe actividad mitótica, situación que siempre hay que comprobar utilizando el gran aumento. Ocasionalmente, es posible ver algunas placas epiteliales análogas a las encontradas en la citología exfoliativa endometrial. El estroma es apenas visible y es de tipo denso y basófilo. Ocasionalmente encontramos pequeños quistes y característicos de la de atrofia quística y de la lesión difusa quística del tratamiento prolongado de tamoxifeno. Los quistes están rellenos de material basófilo o calcificaciones. Para realizar el diagnóstico de atrofia, no es necesario que el espécimen tenga gran cantidad de tiras epiteliales, ya que se supone que si existe atrofia, esta será universal en toda la mucosa endometrial. Como en toda exploración en la que realiza una toma parcial –en este caso, superficial–, el ginecólogo debe estar advertido de la posibilidad, si bien remota, de falsos negativos.

3. Endometrio proliferativo:

Esta categoría se observa en el 6% de endometrios postmenopáusicos, y pueden estar asociados a cualquier THS (habitualmente a los de tipo combinado, secuencial o tamoxifeno y menos frecuentemente a fitoestrógenos y tibolona). Se observan tanto fragmentos compuestos por estroma y glándulas, así como glándulas sueltas. El estroma, cuando existe, suele ser laxo y raramente puede mostrar alguna mitosis. El epitelio glandular es pseudoestratificado con células de citoplasma de mayor amplitud que en la atrofia y núcleos en los que se detectan mitosis. El hallazgo de una sola mitosis automáticamente coloca a la muestra en esta categoría. Es conveniente recordar que el diagnóstico de endometrio proliferativo es el más frecuentemente realizado en pacientes con metrorragia en THS. Con frecuencia, en los THS tanto secuenciales como combinados, las glándulas proliferativas, con mitosis, adoptan cambios funcionales

simultáneos de tipo secretor, tales como vacuolas tanto apicales como basales. Para este tipo de endometrio no debe emplearse la terminología de endometrio mixto o maduración irregular sino el de proliferativo, que es el que realmente tiene significación clínica. El endometrio proliferativo es hallazgo frecuente en tratamiento de tamoxifeno y mucho más raro en pacientes en régimen de tibolona, fitoestrógenos o SERMs.

4. Endometrio secretor/progestacional:

Esta categoría tiene lugar en el 5% de las biopsias aspirativas postmenopáusicas y depende lógicamente del tipo de terapia utilizada (dosis y tipo de gestágeno). La terapia combinada determina endometrios con marcada atrofia glandular y estroma decidualizado de análoga forma a lo observado en pacientes sujetos a contracepción hormonal oral. En dispositivos intrauterinos con liberación local de progesterona utilizados para controlar sangrado postmenopáusico (Mirena) la morfología es idéntica. Asociados a terapia secuencial podemos observar a veces endometrios secretores de tipo prácticamente cíclico, bien balanceados en la relación glándulo-estromal. Debido a la atrofia glandular presente en endometrios de terapia combinada y en biopsia superficial, los hallazgos histológicos pueden ser totalmente indistinguibles de un endometrio atrófico. Ambos diagnósticos son pues correctos y su diferenciación no posee significación clínica.

5. Endometrio menstrual (descamativo):

Los endometrios de tipo menstrual (descamativo) corresponden a un 5% de biopsias perimenopáusicas y suelen ser una fuente muy frecuente de confusión y defectos interpretativos histopatológicos. Se encuentran endometrios de este tipo en la mayor parte de biopsias realizadas tanto en pacientes con sintomatología de metrorragia con THS combinado como en el de tipo secuencial. El material recibido está fragmentado, colapsado, encogido, densamente basófilo, y asociado a gran cantidad de sangre y detritus. No se suele observar mucha inflamación. Son características las bolas de estroma desnudo con trombos fibrinosos. El mayor problema de interpretación de estas biopsias radica en las masas celulares epiteliales sincitiales eosinófilas que se encuentran sueltas o rodeando islotes de estroma basófilo. Estas células, interpretadas en la literatura como «metaplasia eosinofila, de células claras, de células en tachuela, etcétera» no representan sino las células regenerativas que han de reparar la herida menstrual y como tales, presentan atipia nuclear, a veces muy marcada, e incluso mitosis. La atipia puede ser tan notable que puede inducir a un diagnóstico diferencial con carcinomas

endometriales de alto grado de tipo seroso, habitualmente positivos a p53. El epitelio regenerativo produce con frecuencia configuraciones papilares que pueden inducir a confusión con alguna neoplasia de tipo papilar.

6. Pólipos endometriales:

Tienen lugar en 3% de pacientes perimenopáusicas. Con frecuencia se aspiran con la cánula pequeños pólipos enteros que dejan pocas dudas diagnósticas al hallarse rodeados de epitelio, excepto en el pedículo de implantación donde se sitúan gruesos ramos vasculares. El estroma es denso, fibroso y las glándulas, frecuentemente paralelas a la superficie, pueden adoptar ramificaciones peculiares, especialmente en el caso de pacientes tratadas con tamoxifeno que también pueden presentar algunas imágenes de metaplasia mucinosa o ciliar. La fragmentación de pólipos es la regla en biopsia aspirativa aunque ocasionalmente se obtienen cilindros aspirados completos. Es bien conocido que los pólipos son frecuentemente fuente de confusión con lesiones tales como las hiperplasias simples o complejas. La clave diferencial viene dada por los característicos componentes estromales y vasculares. En algunos casos, sin embargo la diferenciación de entidades es muy difícil, sobre todo en pólipos con cambio funcional o atípico focal. Es necesario especificar en el informe histopatológico, aparte del pólipo, la morfología del endometrio acompañante, habitualmente atrófico. Una vez extirpado el pólipo de histología habitual, preferiblemente mediante histeroscopia, si el endometrio acompañante es atrófico, la paciente puede reanudar el THS. La patología secundaria del pólipo es infrecuente, aunque hay que prestar atención a posibles degeneraciones carcinomatosas (tanto carcinomas de tipo endometriode como los de tipo seroso), sobre todo en pacientes con tratamiento prolongado con tamoxifeno.

7. Hiperplasia Simple:

Debido a las características de fragmentación de la BEA, es este un diagnóstico relativamente complicado ya que el material desagregado altera la imagen arquitectural habitual de la hiperplasia simple. Se la puede ver como islotes con abundante estroma, algunas glándulas dilatadas y tendencia a la confluencia glandular. Muchas veces la distinción con un endometrio proliferativo es muy difícil, al igual que lo que ocurre con fragmentos de pólipos. Como se ha mencionado anteriormente, el diagnóstico de endometrio proliferativo desordenado no hace sino complicar el manejo clínico de la paciente. Por la relevancia del diagnóstico, se debe integrar el resultado con la imagen

ecográfica, teniendo particular importancia el grosor e irregularidad endometrial. En algunos casos, técnicas ecográficas simples como la observación tras dilatación de la cavidad con suero salino, pueden ayudar a identificar los pólipos endometriales y descartar este diagnóstico. Se presenta como un rara contingencia (0,8%) asociada a THS perimenopáusico. Su presencia presupone siempre la cesación del tratamiento. La hiperplasia simple suele desaparecer tras la interrupción del THS y debe, sin embargo, seguirse ecográficamente.

8. Hiperplasia compleja/Hiperplasia atípica:

Se considera, a efectos interpretativos, a estas dos categorías de modo conjunto. Estas situaciones ocurren en apenas 0,3% y 0,2% respectivamente de biopsias postmenopáusicas en THS. Ambos tipos de hiperplasia suelen ser lesiones focales que coexisten bien con endometrios proliferativos o con imágenes de hiperplasia simple. Las glándulas son de arquitectura angular e irregular y confluyen en focos dejando mínima cantidad de estroma. La atipia nuclear del epitelio es el rasgo que diferencia entre ambos tipos de hiperplasia. Sin embargo, es difícil valorar la atipia si no se la considera contextualmente, en comparación con zonas de endometrio de arquitectura regular o normal. Ese es el gran problema de diferenciación entre estos dos tipos de hiperplasia y a ello se debe los grandes problemas de falta de reproducibilidad inter- e intraobservador de estos dos diagnósticos. Las mórulas de epitelio plano se asocian habitualmente con lesiones con complejidad glandular y contribuyen a veces a establecer un diagnóstico de hiperplasia compleja con o sin atipia. El diagnóstico diferencial de estos tipos de hiperplasia es frecuentemente con pólipo endometrial.

9. Carcinoma endometriode (tipo 1):

Se destaca sobre todo el diagnóstico, íntimamente ligado con la categoría anterior, de adenocarcinomas endometrioides altamente diferenciados, muchos de ellos indistinguibles, cuando no solapados, con hiperplasia atípica. Debido a la limitación de la cantidad y calidad de material, con frecuencia no es posible establecer una clara diferenciación entre hiperplasia y carcinoma bien diferenciado, hecho por lo demás de solo relativa importancia clínica, ya que ambas situaciones se consideran como neoplásicas y suponen, en la perimenopausia, una terapia quirúrgica análoga (histerectomía). Es preciso tener en cuenta que los adenocarcinomas pueden ocurrir asociados a cualquier tipo de THS, incluido tibolona.

10. Carcinoma de histología no endometrioide:

Es raro ver este tipo de tumores asociados a THS, ya que suelen ser mas frecuentes en pacientes no tratadas de edad avanzada. La biopsia aspirativa permite un rápido diagnóstico de carcinomas de tipo seroso o de células claras debido al crecimiento habitualmente en superficie de dichos tumores. Se han descrito asociados a tratamientos prolongados con tamoxifeno, a veces originados en pólipo endometrial. Algunos casos de tumores de alto grado con marcada atipia nuclear pueden simular los fenómenos regenerativos mencionados en la descamación endometrial. En estos carcinomas la positividad nuclear a p53 es la norma.

11. Miscelánea:

La biopsia aspirativa es diagnostica en casos de endometritis tanto inespecífica como granulomatosa. En la primera el infiltrado inflamatorio, con células plasmáticas, se sitúa en el estroma aunque en las luces glandulares pueden hallarse microabscesos. La emperipolesis de células inflamatorias atravesando el epitelio glandular es siempre diagnóstica. Los folículos linfoides estromales suelen carecer de significado, salvo en situaciones de riesgo de tuberculosis endometrial. Los granulomas epitelioides de distintos procesos (tuberculosis, sarcoidosis, coccidiosis, etcétera) son diagnósticos. Es posible encontrar en biopsias aspirativas de pacientes menopausicas (algunas de ellas con mas de 10 años de cesación del ciclo) nódulos secuestrados de antiguos lechos placentarios implantativos de embarazos previos. Están compuestos por un material homogéneo e hialino frecuentemente calcificado en el que se pueden encontrar todavía células –curiosamente atípicas- de trofoblasto extravilloso, positivas tanto a CD10 como a lactógeno placentario humano (hPL).

INTRODUCCIÓN

La capacidad reproductiva de una mujer joven comienza con la menarquia, que constituye el comienzo del sangrado uterino cíclico en la mujer anatómico y funcionalmente normal. La menarquia representa el inicio de una etapa importante en el desarrollo físico y madurez reproductiva. Incluso antes del inicio de esta función natural, las reacciones psicológicas ante la menstruación probablemente perduren durante toda la vida ¹.

Numerosas mujeres consideran como anormal cualquier desviación en su patrón usual de menstruación y buscan evaluación médica para dichas modificaciones. Por otra parte, algunas mujeres aceptan o ignoran modificaciones importantes en su función menstrual al grado incluso que pueden tener repercusiones en el estado de su salud ².

Las alteraciones en el ciclo menstrual constituyen un problema frecuente, estimándose hasta 30% de los motivos de consulta ginecológica ².

El ciclo menstrual normal

Para comprender el sangrado uterino anormal y disfuncional, es sumamente importante conocer los mecanismos fisiológicos del ciclo menstrual, ovárico y endometrial. El intervalo típico del ciclo menstrual varía de 21 a 35 días, con una duración promedio del flujo hemático de ocho días. Durante un ciclo menstrual normal se estima una pérdida sanguínea entre 30 y 80 ml.

Los métodos tradicionales para estimar la pérdida sanguínea menstrual son sumamente inexactos. Los mejores indicadores de un sangrado abundante incluyen la expulsión de coágulos, la presencia de anemia por deficiencia de hierro y signos de depleción de volumen como el ortostatismo y taquicardia.

Independientemente de la duración del sangrado, aproximadamente el 70% de la pérdida hemática ocurre durante el segundo día y el 90% para el tercer día. La pérdida sanguínea promedio en un período normal es de 40 ml. Una pérdida sanguínea entre 20 a 80 ml, representando 10 a 35 mg de hierro, ha sido aceptada como un rango normal.

La determinación de la normalidad de la cantidad de sangrado menstrual se define mejor en el contexto de las circunstancias de cada mujer en particular. La preocupación por una posible anemia en una paciente específica debe investigarse con exámenes de laboratorio. La historia menstrual establece la percepción que tiene la mujer en relación con la cantidad de sangrado y síntomas asociados. Para algunas mujeres, el volumen de sangrado puede ser abundante durante los primeros días de la menstruación, sin que esto conlleve un riesgo de anemia ¹⁷.

La anemia por deficiencia de hierro constituye una manifestación tardía de una menstruación excesiva. Los niveles séricos de hierro (ferritina) son más sensibles en comparación con la determinación de hemoglobina o del hematócrito para detectar depleción de hierro antes que se desarrolle anemia ¹⁶.

En el contexto de la práctica clínica se aceptan y utilizan ciertas definiciones empíricas respecto a las variaciones en el patrón menstrual normal y que en conjunto se conocen como Sangrado Uterino Anormal (SUA) ³.

ALTERACIONES MENSTRUALES

Las alteraciones en el sangrado menstrual se describen con diversos términos, dependiendo la presencia o ausencia del flujo hemático, regularidad, cantidad de pérdida sanguínea, así como por su etiología:

1. Alteraciones en la frecuencia: La menstruación se presenta en promedio cada 28 días, tomando en consideración este aspecto puede existir:

- Proiomenorrea: Aparición de la menstruación antes de 21 días.
- Opsomenorrea: Retraso de la menstruación por más de 35 días y menos de 90.
- Amenorrea: Retraso menstrual por más de 90 días ó 3 ciclos menstruales.

2. Alteraciones en la cantidad: El sangrado normal durante el periodo menstrual se considera máximo de 80 ml, con una media de 30 ml; sus alteraciones son:

- Hipermenorrea: Aumento de la cantidad del sangrado (> 80 ml)
- Hipomenorrea: Disminución de la cantidad del sangrado (< 30 ml)

3. Alteraciones en la duración: La duración normal de una menstruación es de 2-8 días.

- Polimenorrea: Duración del sangrado de más de 8 días.

- Oligomenorrea: Duración del sangrado de menos de 2 días.

4. Ritmo de eliminación: El sangrado menstrual en forma general se inicia de menos a más y disminuye posteriormente. Sus alteraciones son:

- Nictomenorrea: Sangrado nocturno únicamente.

- Menstruación interrumpida: Existe sangrado intermitente en ese ciclo.

5. Otros:

- Menorragia: Sangrado abundante que corresponde al ciclo menstrual.

- Metrorragia: Sangrado intermenstrual abundante.

- Menometrorragia: Sangrado totalmente irregular, abundante.

- Criptomenorrea: Sangrado menstrual que no sale al exterior; generalmente secundario a himen imperforado.

- Dismenorrea: Dolor durante la menstruación.

- Eumenorrea: Aquella menstruación que tiene todas las características cíclicas y clínicas de la menstruación normal.

CAUSAS DE SANGRADO UTERINO

Principales causas de sangrado genital anormal por edades:

1. RECIÉN NACIDA:

- Estrógenos maternos.

2. NIÑEZ:

- Traumatismo genital

- Infección vaginal

- Cuerpos extraños

- Sarcoma botrioide

- Tumores ováricos

3. ADOLESCENCIA:

- Inmadurez hipotalámica

- Funcionamiento lúteo inadecuado

- Problemas psicógenos

- Problemas nutricionales

4. EDAD REPRODUCTIVA:

- Problemas del Embarazo: Aborto, embarazo ectópico, enfermedad trofoblástica, retención de restos y pólipo placentario.

- Hemorragias ovulatorias:
- Neoplasias benignas uterinas: miomas, pólipos endometriales.
- Neoplasias benignas y malignas de ovarios y trompas.
- Neoplasias malignas uterinas y cervicales
- Infecciones: Tuberculosis, enfermedad pélvica inflamatoria.
- Endometriosis/adenomiosis
- Uso de DIU
- Hemorragias uterinas disfuncionales ovulatorias:
 - Acortamiento folicular
 - Acortamiento lúteo
 - Hemorragia durante la ovulación
 - Descamación endometrial irregular (manchado premenstrual o menstruación prolongada)
 - Persistencia de cuerpo lúteo (Enfermedad de Halban)
- Enfermedades generales:
 - Trastornos de la coagulación, discrasias sanguíneas.
 - Cardiopatías descompensadas, hipertensión.
 - Cirrosis hepática
- Medicamentosa: Uso de glucocorticoides, estrógenos, progestágenos, anticoagulantes, etc.
- Hemorragias Anovulatorias:
 - Centrales: neurógenas, tumores del SNC, traumatismos, psicógenas, emocional.
 - Intermedia: Nutricional, endócrina (tiroides, suprarrenal, ect)
 - Gonadal: Tumores productores de esteroides.
 - Órgano blanco: hiperplasia endometrial
- Premenopausia y perimenopausia:
 - Hemorragia uterina disfuncional ovulatoria
 - Adenocarcinoma endometrial
 - Carcinoma cervical
 - Pólipos
- Postmenopausia:
 - Estrógenos exógenos, vaginitis atrófica
 - Cáncer uterino, cáncer ovárico

SANGRADO UTERINO DISFUNCIONAL

El término Sangrado Uterino Disfuncional (SUD) se refiere al sangrado uterino que no está relacionado con alteraciones anatómicas o sistémicas (es decir; que no se acompaña de tumor, inflamación, ni embarazo, u otros), y es clásicamente un sangrado anovulatorio.

Más frecuente en los extremos de la vida reproductiva. Se presenta aproximadamente 50% en mayores de 45 años, 25% en adolescentes y 25-30% en edad fértil.

CLASIFICACIÓN:

1. Anovulatoria (más frecuente): Producida por folículo quístico persistente, ovarios poliquísticos, hiperplasia del estroma o hipertecosis ovárica.
2. Ovulatorias: Producidas por insuficiencia del cuerpo lúteo, cuerpo lúteo persistente o descamación endometrial irregular.

La estimulación prolongada de estrógenos puede ocasionar un endometrio con un exagerado abastecimiento sanguíneo y un desarrollo asincrónico de las glándulas endometriales, del estroma y de los vasos sanguíneos ³.

Cualquier falla en la producción de progesterona puede afectar también de manera importante a las glándulas endometriales, al estroma y a los vasos sanguíneos. La síntesis anormal de ácidos mucopolisacáridos puede resultar en la liberación de excesivas cantidades de enzimas hidrolíticas hacia el estroma. La liberación de lisosomas de las glándulas endometriales, influida por los niveles plasmáticos de progesterona también puede afectar el flujo menstrual. El endometrio y el miometrio de pacientes con menorragia producen tipos alterados de prostaglandinas. Smith et al han demostrado que la cantidad del flujo menstrual está influida por un cambio en la conversión endometrial de prostaglandina endoperoxidasa de PGF 2 a PGE 2 y que las mujeres con menorragia sintetizan en el endometrio principalmente la PGE 2 vasodilatadora ¹⁶.

SANGRADO UTERINO ANORMAL

El término Sangrado Uterino Anormal (SUA) se refiere a cualquier sangrado procedente del útero con duración, frecuencia o cantidad excesivas; el cual está relacionado con alteraciones anatómicas o sistémicas.

El éxito de un tratamiento depende de la comprensión acerca de la fisiología de la menstruación normal para su correcta aplicación y el efecto de las diversas modalidades terapéuticas³.

CICLO MENSTRUAL

El ciclo menstrual es regulado por el eje hipotálamo-hipófisis. La producción pulsátil de GnRH del hipotálamo causa secreción de FSH y LH por la hipófisis. Bajo la influencia de FSH, diversos folículos ováricos comienzan a desarrollarse. El ovario produce subsecuentemente mayor cantidad de estrógeno con esta estimulación, que funciona como una retroalimentación negativa sobre la FSH, permitiendo el desarrollo completo de uno o dos folículos dominantes. Durante esta fase, el estradiol actúa sobre la hipófisis causando un incremento en la secreción de LH, que causa una pequeña producción de progesterona, estimulando el pico de LH 34 a 36 horas antes de la ruptura folicular y ovulación. Una vez que esto sucede, las células de la granulosa del ovario producen progesterona aproximadamente durante 14 días.

Los estrógenos actúan incrementando el grosor y la vascularidad del endometrio; la progesterona incrementa su secreción glandular y la tortuosidad de sus vasos.

La disminución en los esteroides sexuales por involución del cuerpo lúteo resulta en un sangrado menstrual. La fase folicular (primera mitad del ciclo) tiene una duración variable. La fase lútea (segunda mitad del ciclo) es relativamente constante con una duración de 14 días.

FASES DEL CICLO MENSTRUAL:

- FOLICULAR TEMPRANA: de 1 a 4 días del ciclo, se presenta la menstruación, desarrollo de folículos secundarios. Niveles elevados de FSH, relación FSH/LH

superior a 1. Niveles bajos de estrógenos (estradiol). Aumenta el número de receptores para LH en las células de la granulosa y de la teca.

- FOLICULAR MEDIA: de 5 a 7 días del ciclo. El folículo produce más estrógenos que determina la reducción de los niveles de FSH, relación FSH/LH inferior a 1. Selección del folículo dominante que desarrolla la teca interna aumentando su receptividad a LH y las células de la granulosa incrementan su actividad aromatásica.
- FOLICULAR TARDIA: de 8 a 12 días del ciclo. Incremento de estrógenos alcanzando su máximo 40-50 horas antes de la aparición del pico ovulatorio de LH. El folículo está maduro. Los niveles de LH y FSH se elevan (más la LH). El endometrio muestra proliferación y el moco cervical es fluido y cristaliza en helechos.
- PERIOVULACIÓN: de 12 a 14 días del ciclo. Pico de estradiol y después pico de LH y FSH, 16-24 horas antes de la ovulación. Al ocurrir la ovulación, el pico de estrógenos disminuye y la progesterona aumenta lentamente. El endometrio que ha alcanzado su máximo estado de proliferación presenta los primeros signos de una transformación secretoria.
- FASE LUTEA INICIAL: de 15 a 21 días del ciclo. De los restos foliculares y por la acción fundamental de la LH se formará el cuerpo lúteo. Incremento rápido de progesterona. Los estrógenos después de una disminución posovulatoria se incrementan. La LH y FSH disminuyen. El endometrio se transforma en secretor para recibir el cigoto en caso de fecundación.
- FASE LUTEA MEDIA: de días 22 a 24 del ciclo. Actividad máxima del cuerpo lúteo. La progesterona alcanza sus máximas concentraciones plasmáticas, se presenta un segundo pico de estrógenos. FSH y LH bajas. El endometrio es secretor, moco cervical espeso, no cristalizante y no filante.
- FASE LUTEA TARDIA: de días 25 a 28 del ciclo. Declina la secreción hormonal tanto de progesterona como de estradiol, inicio de incremento de gonadotropinas fundamentalmente FSH. El cuerpo lúteo experimenta luteólisis, formando el cuerpo albicans. Los niveles de esteroides ováricos determinan el esfacelamiento de la mucosa endometrial y el inicio de flujo menstrual.

CICLO OVÁRICO

- Folículo Primordial: Constituido por una célula germinal, voluminosa, central, con un núcleo central ovoide y abundante citoplasma, rodeada de una capa continua de células endometriales (granulosa). Se calcula que en el feto existen aproximadamente 7 millones de folículos, entre 1 y 2 millones al nacer y de 250,000 a 500,000 al llegar a la pubertad.
- Folículo en Maduración: La capa granulosa prolifera y se dispone en varias hileras, aparece en el centro del folículo una cavidad que desplaza a la célula germinal a un extremo. Por fuera de la granulosa, se distingue una capa conjuntiva, con células fusiformes, llamada la teca.
- Folículo de Von Graaf: Llamado así cuando alcanza su madurez definitiva y tiene un diámetro de 16-20 mm y consta de:
 - a) Cavidad central o antro, lleno de líquido
 - b) Capa granulosa en varias hileras de células, que en una zona se acumulan y se proyectan hacia el interior del antro y contienen a la célula germinal; forma además al disco ooforo, corona radiada y zona pelúcida.
 - c) Teca interna y teca externa.
- Ovulación: Se produce por aumento de la presión intrafolicular, necrosis de la pared del folículo por modificaciones vasculares y digestión local del tejido por acción enzimática.
- Cuerpo Lúteo: Después de la ovulación, el folículo de Von Graaf, se colapsa y se inicia la fase lútea, que pasa por las siguientes etapas:
 - a) Estadio de proliferación.
 - b) Estadio de vascularización.
 - c) Estadio de madurez.
 - d) Estadio de regresión (corpus albicans).

CICLO ENDOMETRIAL

Bajo la influencia de los estrógenos de los folículos en desarrollo, el endometrio aumenta de grosor con rapidez del 5-16 día del ciclo. Conforme incrementa el espesor las glándulas uterinas se ven impulsadas hacia el exterior de modo que se alargan, pero no

se vuelven contorneadas ni tienen secreción alguna. Estos cambios endometriales se denominan proliferativos.

Después de la ovulación el endometrio se vuelve más vascularizado y ligeramente edematoso bajo la influencia de estrógenos y la progesterona del cuerpo lúteo. Las glándulas se vuelven enrolladas y tortuosas y empiezan a secretar líquido claro; por lo que esta fase se denomina secretoria.

Cuando el cuerpo lúteo experimenta regresión, se interrumpe el apoyo hormonal del endometrio, éste se vuelve más delgado, lo que incrementa aún más el enrollamiento de las arterias espirales. Aparecen focos de necrosis en esta capa mucosa, ocurriendo necrosis en las paredes de las arterias espirales, lo que conduce a focos hemorrágicos que confluyen y producen el flujo menstrual.

La duración de la fase secretoria es constante, alrededor de 14 días y las variaciones observadas en la duración del ciclo menstrual son debidas en su mayor parte, a las de la fase proliferativa. Cuando no hay fertilización durante la fase secretoria se descama el endometrio funcional y empieza un nuevo ciclo menstrual.

Fisiología de la menstruación

La menstruación consiste en el desprendimiento fisiológico del endometrio asociado con sangrado uterino que ocurre a intervalos mensuales desde la menarquia a la menopausia. En este lapso, la menstruación ocurrirá en promedio 400 a 500 veces. De acuerdo con la teoría clásica de la fisiología de la menstruación, la capa superficial del endometrio es la porción que se esfacela durante la menstruación y su regeneración ocurre a partir de una capa basal intacta ⁴. En estudios recientes se ha confirmado la existencia de células madre que se disponen en cúmulos dentro de la capa basal. Al parecer, estas células son hormonalmente independientes ⁵.

La sorprendente propiedad regenerativa del endometrio y su capacidad para sostener y nutrir un óvulo fertilizado constituye un complejo sistema en el cual interactúan numerosos procesos endócrinos, paracrinos y autocrinos.

A nivel endometrial, se verifica la expresión de tres subunidades de inhibina. Diversos autores consideran que estas glicoproteínas diméricas intervienen en la maduración endometrial, en procesos de angiogénesis, decidualización y remodelación tisular. Los factores de crecimiento epidérmico (FCE) son muy importantes en la embriogénesis, desarrollo y proliferación. Las células endometriales humanas muestran expresión de receptores para FCE y para ligandos de amfiregulina (AF) y factor de crecimiento transformante alfa (FCT- α). Existe evidencia de que otras sustancias con propiedades angiogénicas, tales como leptina y eritropoyetina, también se expresan a nivel del endometrio humano.

Este proceso mensual ocurre sin que exista daño tisular debido a que el endometrio funcional se conserva durante la menstruación y por la transformación que ocurre de endometrio proliferativo a endometrio secretor, controlada no solo por descamación celular sino también por procesos endócrinos y reproductivos. Cualquier interrupción de estos procesos cíclicos normales conduce a irregularidades en la descamación endometrial, a lo que se denomina Sangrado Uterino Disfuncional (SUD) ^{3,5}.

Endocrinología

Se considera al endometrio como un órgano endócrino diana que responde a los niveles circulantes de estrógenos y progesterona. Estos esteroides inducen el crecimiento y maduración del endometrio para sustentar la implantación del blastocisto.

La producción de estradiol (E2) por el folículo en desarrollo estimula la actividad metabólica del endometrio. El E2 tiene múltiples efectos mediados a través de receptores estrogénicos. Existen dos receptores de estrógenos: alfa y beta. Los receptores hormonales incluyen no solamente receptores esteroides sino también receptores para la vitamina D y para hormonas tiroideas ⁶.

Las hormonas esteroides tienen moléculas con un peso molecular relativamente bajo y son transportadas al interior de las células mediante difusión pasiva. La unión de una hormona esteroide a los receptores intracelulares transforma y activa al complejo hormona-receptor para permitir la unión del ácido desoxirribonucleico (DNA) a los elementos específicos de respuesta hormonal e iniciar el proceso de transcripción. Tanto los receptores de estrógenos como de progesterona se unen como dímeros. Después de

la activación de los genes, el complejo hormona-receptor pierde su actividad. La transcripción de los genes mediante ácido ribonucleico mensajero (RNAm) conduce a la síntesis de proteínas para mediar sus efectos biológicos ⁶.

Inducción de receptores

Una función importante de los estrógenos consiste en la inducción de la síntesis de sus propios receptores y de otras hormonas esteroideas.

Los receptores de estrógenos alcanzan su concentración máxima durante la fase proliferativa intermedia del ciclo menstrual. Los receptores de progesterona también son inducidos y su concentración máxima ocurre durante la fase proliferativa tardía. En ese momento la progesterona bloquea el mecanismo de inducción de síntesis de receptores de los estrógenos. Los receptores de progesterona persisten a través de la fase lútea para mantener la respuesta endometrial y la inducción en la formación de la decidua ⁷.

Genes diana

Los genes diana de los receptores para E2 codifican la síntesis de numerosas proteínas, incluyendo estructurales, diversas enzimas y factores de crecimiento. El efecto resultante de la estimulación estrogénica es inducir la síntesis de DNA y la actividad mitótica con proliferación de las glándulas endometriales y del estroma. Lo anterior ocasiona el cese del flujo menstrual y un incremento en el grosor del endometrio.

La progesterona también desempeña múltiples efectos mediados a través de sus receptores. Está demostrado que inhibe activamente la síntesis tanto de sus propios receptores como de los receptores para estrógeno, aunque permanece una cantidad suficiente de receptores de progesterona durante la fase lútea del ciclo para mediar la maduración y diferenciación secretora del endometrio. El efecto neto consiste en antagonizar la actividad metabólica de estrógenos con supresión de la síntesis de DNA a nivel de las células endometriales, dando por resultado una inhibición dinámica de la mitosis celular. La progesterona también es responsable de la inducción activa de la síntesis de diversas enzimas citoplasmáticas, secreción de proteínas como el péptido dependiente de prolactina y el péptido dependiente de progesterona a partir de células del estroma decidualizadas, así como de la estabilización de lisosomas; todas éstas, desempeñan un importante papel en el inicio de la menstruación ⁸.

Histología

El endometrio post-menstrual que permanece después del colapso y descamación parcial que ocurre durante la menstruación consiste en una capa delgada pero estable de células basales, así como remanentes irregulares densos de células estromales que se derivan del estrato esponjoso. Las glándulas son angostas y se encuentran flanqueadas por células epiteliales de morfología cuboide con escasas mitosis. Las células del estroma glandular son pequeñas y con poco citoplasma. La síntesis proteica y la actividad secretora son mínimas. En este substrato de células basales y estromales es donde los estrógenos inducen una respuesta proliferativa.

Fase proliferativa temprana

La actividad mitótica da por resultado el crecimiento y pseudoestratificación de las células epiteliales glandulares. Con el desarrollo y elongación de las glándulas, las células epiteliales asumen una morfología más cilíndrica, con gránulos secretorios en el citoplasma y el glucógeno comienza a acumularse en vacuolas basales. Los vasos arteriolares crecen hacia el endometrio como parte de una respuesta proliferativa general. Las células del estroma también proliferan y se expanden desde un estrato compacto y denso hacia una matriz expandida y edematosa. La combinación de dichos efectos de proliferación y expansión ocasiona crecimiento endometrial hasta alcanzar de 3 a 5 mm.

El incremento en la actividad mitótica que resulta en proliferación es mediado por la inducción estrogénica de diversos factores peptídicos de crecimiento. El FCE y el factor similar a la insulina (IGF-I) son dos potentes mitógenos cuya síntesis es estimulada por los estrógenos tanto en las células epiteliales como en las células del estroma. La Endotelina-1 es un péptido vasoactivo con actividad mitogénica, cuya síntesis es inducida tanto por estrógenos como por factores de crecimiento. La Endotelina-1 desempeña un importante papel tanto en la proliferación como en la menstruación.

El proceso de angiogénesis interviene en la reparación del endometrio de manera posterior a la menstruación y, durante la fase folicular estimula la proliferación celular. En el proceso de angiogénesis intervienen diversos factores de crecimiento. Un factor importante es el denominado factor de crecimiento del endotelio vascular (FCEV). La expresión del FCEV es inducida por E2 y se incrementa desde la fase proliferativa temprana a través de la fase secretora. El FCEV es producido por las células epiteliales

glandulares. Se han demostrado modificaciones en la expresión del FCEV en mujeres con SUA, sustentando su posible participación en la patogénesis de la menorragia ^{9,10}.

Está demostrado que el E2 induce la producción de diversas enzimas como la fosfatasa alcalina, 5 α -reductasa y posiblemente fosfolipasa A2. Esta última libera ácido araquidónico a partir de ésteres fosfolipídicos, controlando así la síntesis de prostaglandinas. El E2 también estimula la síntesis de ciclo-oxigenasa de la prostaglandina F2 α (PGF 2 α) y de la prostaglandina E2 (PGE 2), ambas intervienen en la menstruación. La PGF 2 α muestra efectos vasoconstrictores y de contracción sobre el músculo liso. La PGE 2 generalmente es vasodilatadora y también puede causar contracción del músculo liso uterino. Se sabe que las alteraciones en los niveles de PGF 2 α y de PGE 2 ocasionan modificaciones en el patrón usual del sangrado menstrual ¹¹.

Fase proliferativa tardía

La ovulación, con la formación del cuerpo lúteo y secreción significativa de progesterona, conduce en esta fase a la transformación secretora del endometrio.

Fase secretora

Las enzimas citoplasmáticas 17 β y 20 α -hidroxiesteroide deshidrogenasa (DHG) son inducidas por progesterona y modulan la actividad esteroidea. La enzima 17 β DHG cataliza la conversión de E2 a estrona que es un estrógeno más débil, y cuando es sulfatado por la estrógeno sulfotransferasa pierde su capacidad de unión con los receptores estrogénicos.

Adicionalmente, la progesterona induce la actividad de la metaloendopeptidasa, que degrada al péptido Endotelina-1. La disminución en la progesterona conduce a un incremento en la actividad de Endotelina-1 ocasionando vasoespasmo e iniciando el sangrado menstrual ^{11,12}.

Fase lútea

Desde el punto de vista morfológico, la transformación secretora del endometrio ocasiona una tortuosidad tanto de las arteriolas espirales como de las glándulas endometriales. El endometrio alcanza su máximo grosor de 5 a 6 mm y se mantiene a través de la fase lútea. Las vacuolas intracitoplasmáticas subnucleares de glucógeno que se encuentran en

las células glandulares basales, son transferidas al ápex y expulsadas hacia el lumen glandular. Las células del estroma se aplanan hacia una forma más cuboidea. La diferenciación de las células del estroma desde una formación reticular hacia células pre-deciduales define las dos capas funcionales del endometrio conocidas como una capa superficial compacta y una capa profunda esponjosa. Las células pre-deciduales producen diversas sustancias metabólicamente activas y son infiltradas por leucocitos. La liberación de enzimas lisosómicas a partir de células endometriales y leucocitos también participa en el inicio de la menstruación ¹³.

Menstruación

La menstruación es controlada por diversos mecanismos complejos y aún no completamente dilucidados. Los cambios que ocurren en el endometrio durante la menstruación fueron detalladamente descritos por Markee. Este autor describió las modificaciones clásicas que acontecen a nivel de la vasculatura endometrial y en el desarrollo de vasos tortuosos que irrigan los dos tercios superficiales del endometrio. El endometrio cebado por estrógenos de la fase folicular es compacto, con vascularidad relativamente escasa. La progesterona transforma dicho endometrio en una capa secretora, gruesa, edematosa, con abundante glucógeno, preparándolo para sustentar y nutrir a un óvulo fertilizado. En caso de no ocurrir implantación, los niveles de estrógenos y progesterona descienden, ocurre síntesis de prostaglandinas y ruptura de membranas lisosómicas, causando constricción de arteriolas espirales, necrosis isquémica y descamación del endometrio que se localiza superficial a la capa basal ¹³.

La liberación de lisosomas y la necrosis isquémica se han considerado durante varios años como el principal mecanismo del sangrado menstrual normal. Datos recientes apoyan la “*teoría de la metaloproteinasa*” como el principal mecanismo responsable de la ruptura tisular y descamación. Se considera que las metaloproteinasas de matriz, enzimas líticas que en conjunto con granulocitos activados del estroma endometrial y mastocitos son las que inician la menstruación. Se postula que los niveles elevados de progesterona inhiben la producción y actividad de metaloproteinasas. Lo anterior explica el motivo por el cual la descamación endometrial coincide con una disminución en los niveles de progesterona.

En la segunda fase del ciclo menstrual, se reinicia la actividad mitótica y la regeneración epitelial. Este proceso ocurre aún cuando exista sangrado menstrual. El crecimiento horizontal de las células madre de las glándulas, presentes en nichos dentro de la capa basal continúa el proceso regenerativo. Se forman nuevos capilares tanto por estímulo del FCEV como de la fosforilasa de timidina (FT), ambos secretados por las células epiteliales y estromales. La proliferación continua de las células madre se sustenta por una elevada actividad de telomerasa. El proceso de la menstruación comienza con la acción de enzimas líticas liberadas a partir de los lisosomas que ocasionan pérdida de líquido y compresión del endometrio, contracciones tónicas de las arteriolas espirales con disminución tisular del flujo sanguíneo y colapso de arteriolas espirales por reducción del grosor endometrial ^{13,14}.

En la capa superficial del endometrio se desarrolla un estado de isquemia generalizada y comienza el sangrado en el estroma. La fosfatasa ácida y las prostaglandinas son sustancias que se liberan a partir de células autolisadas que, junto con el incremento en la actividad de Endotelina-1, producen una vasoconstricción intensa sobre las arteriolas espirales, desvitalizando los tejidos que finalmente se esfacelan en forma de una pequeña hemorragia en el estroma. Beller, señaló una disminución en los factores de coagulación en el sangrado menstrual normal. El sangrado menstrual generalmente no coagula, pero se pueden formar agregados de eritrocitos con sustancias mucoides, mucoproteínas y glucógeno. Estos agregados tienen apariencia de coágulos, pero con la diferencia de que no contienen fibrina. Sin embargo, en presencia de un sangrado abundante puede ocurrir formación de coágulos.

De acuerdo con la teoría clásica, la capa superficial compacta y el estrato intermedio esponjoso del endometrio se esfacelan, permaneciendo intacta únicamente la capa basal. El endometrio se regenera a partir de esta capa. La capa basal del endometrio es protegida de la destrucción de enzimas lisosómicas mediante una capa mucinosa, que cubre las superficies libres de las células endometriales.

La regresión endometrial durante la menstruación está descrita en cuatro procesos: autofagia, heterofagia, extrusión de productos secretorios y eliminación de fluidos con esfacelación parcial de tejido. La autofagia y la heterofagia son los principales procesos de la digestión lítica intracelular de los desechos derivados de las vacuolas y, de la

digestión lítica extracelular de los desechos captados por los fagosomas. Ambos, eliminan el tejido dañado para permitir la regeneración de las células endometriales normales. Con la pérdida de fluidos y la secreción, la capa funcional (remanente de la capa basal) regresa a su estado de reposo, lista para su regeneración durante el siguiente ciclo. Estos dos procesos únicamente pueden explicar de manera parcial la observación de que la regeneración endometrial inicial ocurre en ausencia de estrógenos ^{14,15}.

Diagnóstico diferencial SUA Y SUD

El enfoque clínico en relación con el sangrado uterino varía de acuerdo con el estado reproductivo de la mujer. La evaluación de los síntomas se facilita si se considera a la mujer como premenopáusica, perimenopáusica o postmenopáusica. A pesar de que existe un importante traslape etiológico, existen importantes diferencias en relación con el diagnóstico diferencial, su evolución y manejo en cada grupo ¹⁸.

La mujer premenopáusica: sangrado excesivo o irregular

En todas las mujeres, es fundamental realizar una historia clínica minuciosa en relación con las diversas etiologías del sangrado.

En el interrogatorio se detalla información referente al tiempo, duración y cantidad del sangrado. Debe interrogarse sobre la vida sexual con énfasis en la posibilidad de violencia intrafamiliar. Es importante investigar síntomas asociados, tales como dolor abdominal, flujo vaginal y fiebre.

En la mujer pre-menopáusica se investigan síntomas específicos sobre intolerancia a la temperatura ambiental, caída del cabello, presencia de galactorrea y variaciones ponderales importantes, que orientan hacia una etiología endocrinológica.

Deben investigarse también datos que orienten hacia la existencia de diátesis hemorrágica, enfermedad hepática o renal ¹⁸.

Un examen físico minucioso es fundamental, incluyendo el examen pélvico, incluso aunque la mujer presente sangrado activo. Hay que tener especial cuidado para identificar la posible existencia de un origen alternativo de sangrado (recto, uretra), identificar

lesiones anatómicas a nivel de la vulva, vagina o cérvix, así como palpar el tamaño y consistencia del útero.

Adicionalmente, el médico gineco-obstetra debe buscar signos sistémicos, incluyendo hirsutismo, hematomas y galactorrea; así como realizar un examen de la glándula tiroides y calcular el Índice de Masa Corporal (IMC) ¹⁹.

Embarazo

En la mujer pre-menopáusica, el diagnóstico diferencial del SUA es muy extenso. Se considera la posibilidad de embarazo en toda mujer en edad reproductiva; el diagnóstico diferencial de sangrado vaginal durante la gestación incluye entidades que pueden poner en peligro la vida de la madre y/o del producto. La ocurrencia de manchado leve en la gestación temprana es frecuente y puede deberse a la implantación. El sangrado por implantación ocurre aproximadamente de 6 a 12 días posteriores a la ovulación. Un sangrado abundante (con o sin dolor abdominal) puede ser indicativo de un embarazo ectópico. Los factores de riesgo para embarazo ectópico incluyen el antecedente de gestación ectópica, antecedente de enfermedad inflamatoria pélvica, antecedente de cirugía tubárica, tabaquismo y edad materna avanzada; sin embargo, en la mayoría de mujeres con embarazo ectópico no se encuentran factores de riesgo.

En una mujer embarazada, el sangrado vaginal puede indicar un aborto espontáneo. La placenta previa y el desprendimiento de placenta pueden también ser causa de sangrado. El sangrado que ocurre después de un aborto terapéutico puede deberse a retención de restos de la concepción ²⁰.

Anovulación

La anovulación representa una de las causas más frecuentes de SUA. Los estrógenos se producen por acción de la hormona folículo estimulante (FSH) sobre el ovario, pero al no ocurrir ovulación, no se produce progesterona y el endometrio continúa engrosándose. Con el tiempo, esto resulta en pérdida espontánea del endometrio. Lo anterior puede originar extensos períodos de sangrado o bien menstruaciones episódicas con un intervalo menor que el esperado (cada 2 semanas) y eventualmente se produce hiperplasia endometrial.

La causa más frecuente de anovulación crónica en mujeres en edad reproductiva corresponde al síndrome de ovarios poliquísticos (PCOS). Los criterios para su diagnóstico señalan la presencia de 2 de los siguientes datos: oligomenorrea o anovulación, evidencia clínica o por laboratorio de exceso de andrógenos y ovarios poliquísticos demostrados por ultrasonografía ²¹.

Existe aún controversia sobre el mecanismo del PCOS. Se considera que este síndrome resulta de la estimulación anormal de las células de la teca por la hormona luteinizante (LH) originando una producción excesiva de andrógenos, de los cuales, cierta cantidad también se convierte en estrógeno. La cantidad producida de LH excede a la producción de FSH, causando una producción preferencial de andrógenos por el ovario. En este síndrome existe evidencia de un incremento en la frecuencia de la producción pulsátil de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), postulándose que corresponde a la causa del exceso de LH. Como consecuencia de estos cambios hormonales, no ocurre ovulación. Debido a la estimulación constante del endometrio por estrógenos, ocurre sangrado irregular e hiperplasia endometrial. El PCOS ha sido frecuentemente asociado con obesidad; sin embargo, muchas mujeres tienen un IMC normal.

La anovulación puede ocurrir también cuando existen episodios de estrés, enfermedades sistémicas o cambios ponderales súbitos.

Diversas etiologías endocrinológicas deben considerarse en el diagnóstico diferencial del SUA por anovulación. Puede ser causa de anovulación un incremento en la prolactina debido a lesión estructural de la hipófisis o por efecto secundario de ciertos fármacos (fenotiacinas). Con frecuencia ocurre menorragia en mujeres con hipotiroidismo, incluso subclínico. En el síndrome de Cushing ocurren irregularidades menstruales secundarias a la supresión de GnRH por hipercortisolemia ²¹.

Enfermedad uterina

Un daño anatómico o estructural del útero o del endometrio puede ocasionar SUA. Los miomas uterinos son los tumores pélvicos más frecuentes en la mujer, ocurriendo aproximadamente en el 20% de mujeres \geq 35 años de edad. Con mayor frecuencia ocasionan ciclos menstruales regulares con sangrado excesivo (menorragia), aunque también pueden ocasionar sangrado intermenstrual. Los miomas intramurales y

submucosos distorsionan al endometrio lo suficiente para causar menorragia en un tercio de las mujeres. Otros crecimientos uterinos benignos que deben considerarse en el diagnóstico diferencial incluyen adenomiosis (infiltración de la pared miometrial por glándulas endometriales), pólipos endometriales y la hiperplasia endometrial.

La endometriosis es una alteración que implica tejido endometrial ectópico, localizado por fuera de la cavidad uterina y que se asocia con dolor pélvico, dispareunia, dismenorrea y SUA.

Las entidades malignas del útero son poco frecuentes en la mujer pre-menopáusica; sin embargo, deben tomarse en consideración dentro del diagnóstico diferencial, particularmente en mujeres con factores de riesgo para hiperplasia endometrial, como por ejemplo, la exposición prolongada a estrógenos y el uso de tamoxifeno. El cáncer endometrial es la entidad maligna más frecuente del tracto genital y el SUA constituye el síntoma más frecuente.

Los dispositivos Intrauterinos (DIU's) con frecuencia producen SUA.

La endometritis corresponde a una infección del endometrio que ocurre como complicación de una operación cesárea, pero también por consecuencia de parto vaginal, aborto espontáneo o terapéutico, así como también por la inserción de DIU's ²².

Enfermedad cervical

La mayoría de las etiologías cervicales se asocian con sangrado intermenstrual leve. La cervicitis es causada por una variedad de organismos infecciosos, incluyendo Neisseria gonorrhoea, Chlamydia trachomatis, Tricomonas vaginalis, o infección por herpes simplex (VHS).

Los pólipos cervicales son crecimientos benignos que frecuentemente causan sangrado post-coital. El ectropión también puede asociarse con sangrado post-coital. El cáncer cervical frecuentemente se manifiesta con sangrado anormal ²³.

Enfermedad Vaginal/Vulvar

Las enfermedades de la vagina o la vulva pueden asociarse con sangrado intermenstrual. Las etiologías incluyen vaginitis/vulvitis, enfermedades de transmisión sexual (chancro sifilítico) o bien cáncer en vagina/vulva. Debe considerarse también alguna forma de traumatismo externo o interno. Puede ocurrir sangrado por relaciones sexuales, abuso sexual, cuerpos extraños (tampones) ó lesión accidental ²³.

Medicamentos

Diversos medicamentos se asocian con SUA. Los contraceptivos orales frecuentemente causan sangrado intermenstrual. Este es un problema frecuente con las preparaciones que contienen pequeñas dosis de estrógenos, en virtud de su función para estabilizar al endometrio. Es más frecuente en mujeres con hábito tabáquico, por un incremento en el metabolismo de estrógenos. Los contraceptivos que contienen únicamente progestinas con frecuencia ocasionan sangrado intermenstrual. Las inyecciones de acetato de medroxiprogesterona de manera frecuente se asocian con manchado prolongado e irregular.

Entre otros medicamentos se incluyen aquellos que causan un exceso de prolactina como las fenotiazinas. Los anticoagulantes pueden asociarse con metrorragia.

Enfermedades sistémicas

Diversas enfermedades se asocian con SUA. Las alteraciones en la hemostasia, tales como una coagulopatía o trombocitopenia, deben siempre considerarse. En adolescentes quienes presentan sangrado excesivo, siempre se investiga la enfermedad de Von Willebrand. Se estima que hasta 20% de adolescentes con menorragia padecen algún trastorno de tipo hematológico.

En un estudio realizado por Dilley et al en pacientes adultas con menorragia, se identificaron coagulopatías en 10.7% de 121 pacientes, correspondiendo la mayoría de casos a enfermedad de Von Willebrand.

Por otra parte, la cirrosis hepática puede ocasionar sangrado excesivo, ya que disminuye la capacidad del hígado para metabolizar estrógenos y también disminuye la producción de los factores de coagulación.

La insuficiencia renal tiene consecuencias similares debido a que interfiere con la excreción normal de estrógenos y progesterona, así como con la función plaquetaria^{23,25}.

Evaluación

En todas las mujeres quienes manifiestan sangrado anormal se realiza una prueba de embarazo y una biometría hemática completa.

Se efectúa citología vaginal cuando ha transcurrido más de un año de la última citología. Cualquier lesión sospechosa debe biopsiarse. Se efectúan cultivos en caso de existir datos de cervicitis²⁶.

En la mujer premenopáusica también se investiga el estado de la ovulación. Los ciclos ovulatorios tienden a ser regulares, con síntomas pre-menstruales. La temperatura corporal basal y la concentración sérica de progesterona son dos formas en las que puede determinarse la existencia de ovulación. Desafortunadamente ninguno de estos métodos es exacto, ya que la mujer puede ovular de manera intermitente.

Por otra parte, una concentración sérica de progesterona superior a 3 ng/ml en fase lútea es indicativo de ovulación.

El sangrado duradero que ocurre a intervalos irregulares seguido por varios meses de amenorrea, probablemente sea de tipo anovulatorio. El sangrado anovulatorio también se sospecha por la existencia de condiciones asociadas (estrés, enfermedad sistémica, enfermedad tiroidea, pérdida abrupta de peso, PCOS, etc.). Cuando existe sospecha de ciclos anovulatorios se realizan pruebas de función tiroidea y cuantificación de prolactina. Una relación LH/FSH > 2: 1 es sugestiva de PCOS.

En toda mujer adolescente que presenta sangrado abundante es mandatorio investigar la existencia de una coagulopatía.

Cuando existe sangrado ovulatorio excesivo (menorragia), la evaluación incluirá una biometría hemática completa, así como pruebas de coagulación.

La evaluación adecuada del sangrado anormal en la paciente con ovulación requiere investigar diversas causas menos frecuentes de sangrado. De acuerdo con Claessens, las discrasias sanguíneas son frecuentes en la peri-menarquia, describiendo que hasta el 19% de las pacientes presentan un trastorno primario de la coagulación, como púrpura trombocitopénica idiopática o enfermedad de Von Willebrand. La incidencia de la enfermedad de Von Willebrand en la población general se estima del 0.8% al 1.3%. En una revisión de la literatura se estimó una incidencia del 13.2% (11.2%-15.5%) en mujeres con menorragia. El tratamiento del SUA secundario a coagulopatías implica el manejo médico con ácido tranexámico, acetato de desmopresina, terapia hormonal, o DIU con progesterona. La ablación endometrial también resulta apropiada en estas pacientes. La diátesis hemorrágica puede ocurrir con leucemia, quimioterapia o bien secundaria a administración de anticoagulantes, así como por ciertos alimentos o fármacos que inhiben la agregación plaquetaria.

Los miomas son la causa más frecuente de SUA debido a etiología estructural en la mujer premenopáusica. El ultrasonido por vía transvaginal es muy útil para delinear la posición y tamaño de los miomas, el grosor endometrial y ocasionalmente indicar la presencia de pólipos.

En mujeres mayores de 35 años de edad, en aquellas mujeres que no es posible controlar el sangrado y en pacientes con factores de riesgo para hiperplasia/carcinoma endometrial debe realizarse una biopsia endometrial, histeroscopia o dilatación y legrado ²²⁻²⁶.

La mujer perimenopáusica

El SUA en la perimenopausia constituye un reto para el médico gineco-obstetra, en virtud de que la mayoría de las mujeres experimentan un cambio en la regularidad del sangrado menstrual de manera previa a la ocurrencia de 1 año de amenorrea que define a la menopausia ²⁷.

La irregularidad en el sangrado que precede a la menopausia usualmente se debe a una anovulación intermitente. Como en toda mujer con SUA, se efectúa una minuciosa historia clínica y un detallado examen pélvico, así como una biometría hemática completa y pruebas de función tiroidea, cuando están indicadas ²⁷.

Incluso en pacientes cercanas a los 51 años de edad, debe realizarse una prueba de embarazo.

En virtud de que la anovulación crónica conduce a un estado de estrogenismo no equilibrado por progesterona, el médico gineco-obstetra debe realizar siempre una detallada evaluación endometrial. Cualquier sangrado irregular con duración mayor de 6 meses, un episodio de menorragia o una longitud del ciclo menor de 17 a 19 días, es indicación para efectuar evaluación endometrial ²⁷.

La mujer postmenopáusica

La causa más preocupante de SUA en la post-menopausia corresponde al cáncer endometrial; sin embargo, no es la causa más frecuente. El riesgo de cáncer de endometrio en una mujer post-menopáusica sin terapia de reemplazo hormonal (TRH) es aproximadamente del 10%. La edad de máxima frecuencia al momento del diagnóstico se sitúa en la sexta década de la vida; sin embargo, del 20 al 25% de los casos se diagnostican en la pre-menopausia. El diagnóstico de cáncer endometrial usualmente se realiza durante la evaluación por SUA. Por lo cual, 75% de los cánceres endometriales se diagnostican en estadio temprano.

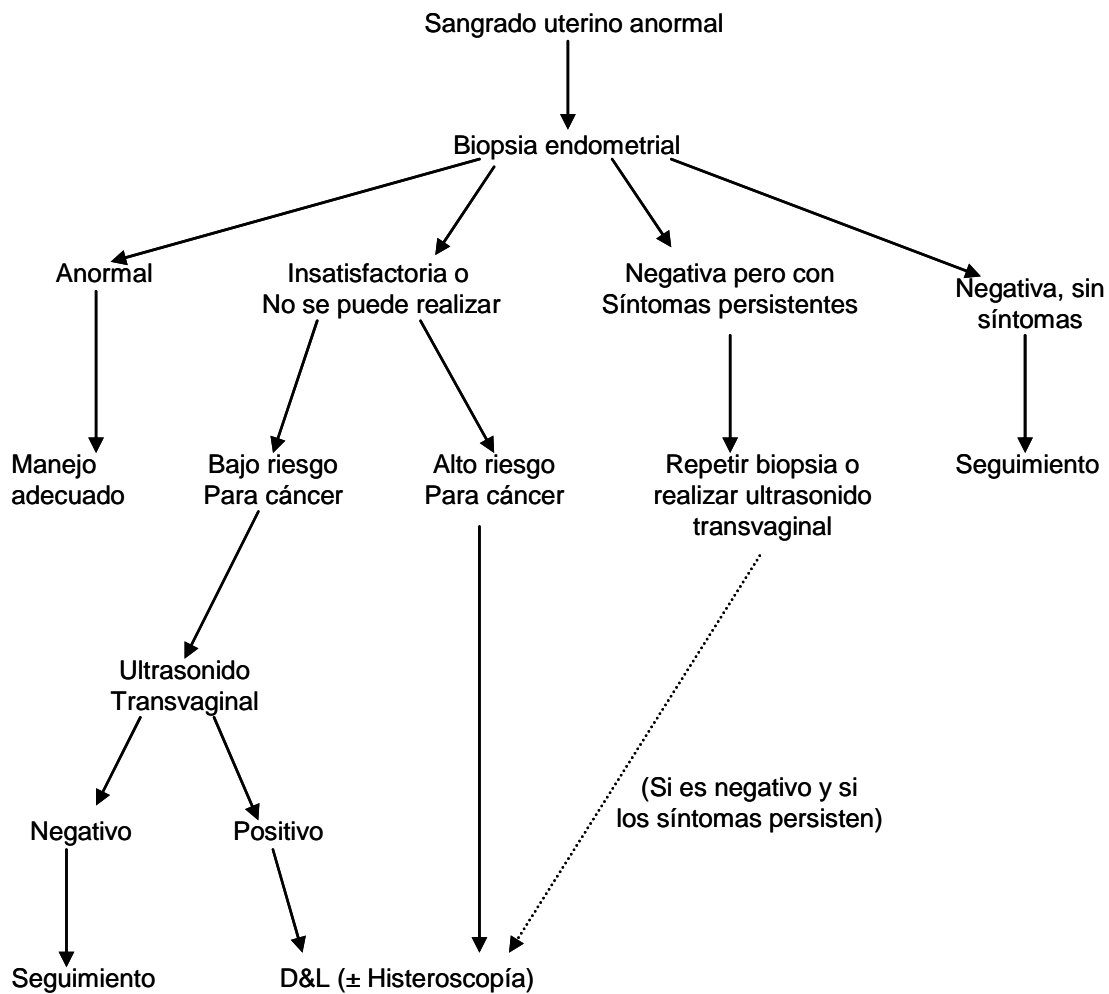
Por otra parte, se considera que la hiperplasia endometrial atípica es un precursor del cáncer endometrial y, eventualmente puede progresar a cáncer endometrial entre el 5 al 25% de las pacientes.

Los hallazgos más frecuentes son la vaginitis atrófica, la atrofia del endometrio y los pólipos endometriales.

En el caso de la mujer post-menopáusica con TRH continua, no es infrecuente que ocurra sangrado anormal en el transcurso de los primeros meses de tratamiento. Sin embargo, está bien estipulado que en el caso de iniciarse sangrado de manera posterior a este intervalo es necesaria la realización de una biopsia endometrial.

También se menciona que las pacientes postmenopáusicas con tratamiento mediante tamoxifeno para cáncer de mama, presentan engrosamiento endometrial evidente en comparación con pacientes post-menopáusicas con cáncer de mama pero que no se

encuentran bajo tratamiento con tamoxifeno. Se sabe que este fármaco induce modificaciones en el endometrio que predisponen al desarrollo de pólipos, hiperplasia e incluso carcinoma en algunas pacientes ²⁸.



Algoritmo para el manejo del sangrado uterino anormal

Métodos de evaluación endometrial

El abordaje diagnóstico del SUA se divide en métodos invasivos y no invasivos ²⁹

Los métodos invasivos incluyen:

1. Dilatación y legrado
2. Biopsia endometrial
3. Histeroscopia y biopsia dirigida

Los métodos no invasivos incluyen:

1. Ultrasonografía
2. Imagen por Resonancia Magnética (IRM)
3. Citología endometrial

Dilatación y legrado

El método considerado como “*Estándar de Oro*” para evaluar el SUA es la dilatación y el legrado, que requiere de la dilatación del cérvix para permitir la inserción de una legra en la cavidad endometrial. Esta técnica permite tomar muestras de todo el endometrio, pero requiere de anestesia para efectuar la dilatación cervical. Es factible manipular la legra a través de la superficie endometrial anterior y posterior para obtener tejido libre. Con este procedimiento también puede efectuarse un legrado fraccionado, obteniendo muestras del endometrio y de la mucosa endocervical. Este muestreo fraccionado es particularmente útil para evaluación de posible patología endocervical, como por ejemplo, cuando se requiere valorar la extensión de un adenocarcinoma endometrial al endocérvix.

La dilatación y el legrado se utiliza cuando se requiere obtener un muestreo extenso del endometrio para excluir patología significativa o bien en casos que se requiere remover toda la cantidad posible de endometrio debido a un sangrado uterino intenso.

Las complicaciones de la dilatación y el legrado incluyen hemorragia, infección y perforación, aunque cada una ocurre entre 4 a 6 por 1,000 procedimientos.

Debido a que numerosas pacientes en quienes se efectúa este procedimiento no requieren de histerectomía, resulta difícil el determinar su sensibilidad y especificidad diagnóstica. Sin embargo, en diversos estudios se refiere que la dilatación y el legrado

presentan una falla importante en relación con la detección de pólipos, hiperplasia y carcinoma.

De hecho, en un estudio realizado por Stock et al se efectuó dilatación y legrado inmediatamente antes de realizar histerectomía y los autores encontraron que se muestrea menos de la mitad de la cavidad endometrial, sugiriendo que este procedimiento puede ser inexacto para la detección de patología endometrial.

La realización de la dilatación y el legrado de manera previa a la realización de una histerectomía por miomatosis tiene poco valor práctico.

Diversos autores también encuentran discrepancias entre el grado de carcinoma endometrial encontrado en especímenes por dilatación y legrado en comparación con los especímenes obtenidos mediante histerectomía^{29,30}.

Biopsia endometrial

La biopsia endometrial constituye un procedimiento que se utiliza para obtener una muestra histológica de la cavidad uterina. Consiste en la obtención de tejido endometrial a través de un canal cervical sin dilatación. Inicialmente este procedimiento se desarrolló en el contexto de la evaluación del SUA para excluir cáncer del útero; sin embargo, su aplicación se ha extendido a diversas áreas que incluyen la biología de la reproducción, biología molecular, proteómica y en la investigación de células madre^{5,23}.

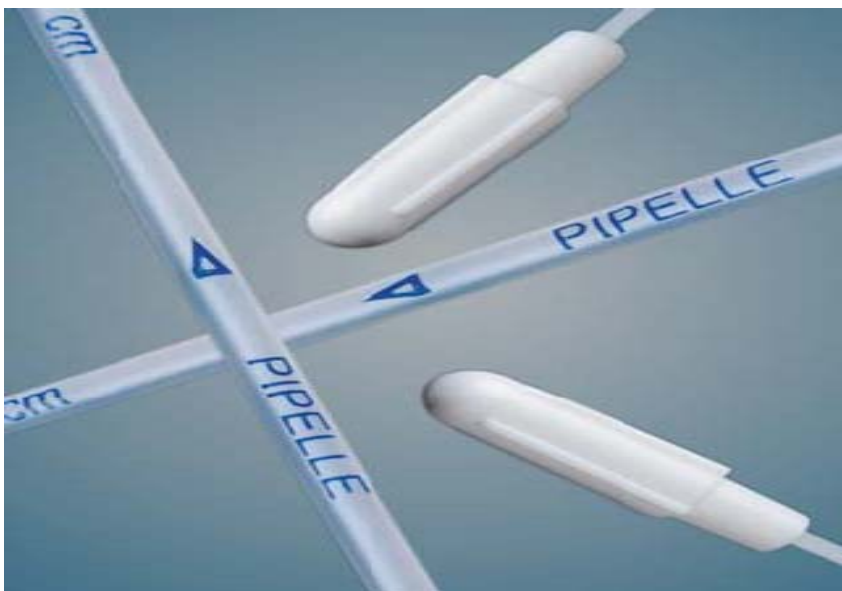
Historia

Durante muchos años, la dilatación y el legrado efectuado bajo anestesia general se consideró como el método de elección para el diagnóstico de patología endometrial en la mujer con SUA. Sin embargo, en el 60% de los procedimientos de dilatación y legrado, se legra menos de la mitad de la cavidad uterina, cuestionándose la exactitud diagnóstica de este procedimiento³¹.

Por lo anterior, se consideró lógico el desarrollar un catéter delgado que pudiera ser insertado en el útero sin requerir dilatación cervical para la obtención de muestras de la cavidad uterina³¹.

La cánula de Novak, que aún se le utiliza, fue descrita hace aproximadamente 50 años. Sin embargo, la cánula más utilizada es la Pipelle de Cornier, comúnmente conocida como “Cornier Pipelle” o simplemente cánula de Pipelle ³². Con el transcurrir del tiempo, se han desarrollado diversos catéteres.

El procedimiento de biopsia endometrial idóneo, debe ser sencillo, indoloro y no costoso. El tejido obtenido debe ser adecuado y de buena calidad para su evaluación histopatológica satisfactoria. El procedimiento no debe asociarse con complicaciones importantes ³³.



cánula de Pipelle

Al parecer, se le considera a la cánula de Pipelle como el “estándar de referencia”, en virtud de que prácticamente todas las demás se han comparado con esta cánula ³⁴.

La cánula Cornier Pipelle tiene una cubierta de polipropileno desechable con un émbolo o pistón interno. La cánula se utiliza para efectuar una biopsia endometrial ciega. Esto significa que el médico gineco-obstetra quien realiza el procedimiento, no visualiza el endometrio biopsiado ^{33, 35}.

De manera reciente se desarrolló la Pipelle Mark II para la obtención de muestras en mujeres con atrofia endometrial y proporciona muestras adecuadas para análisis citológico ³⁶.

Rodríguez et al reportaron la cantidad de área desnuda de endometrio de manera posterior a dos técnicas de biopsia endometrial. Los autores encontraron que con la cánula de Pipelle se muestreo sólo 4.2% de la superficie endometrial, en comparación con el aspirador Vabra, que muestreó el 41.6%³⁷.

Técnica para la obtención de la biopsia endometrial

A pesar de que la biopsia endometrial constituye un procedimiento ginecológico relativamente sencillo y bien establecido, que se efectúa a nivel del consultorio, cabe señalar que la obtención del tejido endometrial para evaluación histológica requiere de un médico con experiencia, misma que se obtiene mediante un entrenamiento profesional adecuado. El procedimiento de manera resumida consiste en:

Se introduce un espéculo en la vagina que debe limpiarse con solución antiséptica. El cérvix se pinza cuando se considera necesario. Las manipulaciones del cuello son dolorosas, por lo que la mayoría de los autores recomienda efectuar este procedimiento evitándolas en lo posible³⁸.



Después de introducir el catéter a través del canal cervical y alcanzar el fondo del útero, se acciona el émbolo para permitir que la presión negativa realice la aspiración del tejido hacia el catéter. El catéter se rota y moviliza hacia adentro y afuera con objeto de recolectar pequeñas piezas de tejido endometrial, que se envía a patología³⁹.

Complicaciones de la biopsia endometrial

Dolor

La evaluación del dolor es difícil debido a que tiene componentes sensorial, emocional y cognitivo. Sin embargo, es evidente que puede existir desde molestia a dolor severo asociado con el procedimiento de biopsia endometrial, especialmente en pacientes postmenopáusicas, en quienes resulta frecuente encontrar estenosis cervical. Existen tres estudios en los cuales se describe una mejor tolerancia al dolor cuando se aplica lidocaína intrauterina al 2% sola o bien, en combinación con la administración de

naproxeno por vía oral o con misoprostol. La administración tópica de benzocaína en aerosol no resulta efectiva para control del dolor ^{40,41}.

Muestreo inadecuado o inapropiado

Muchos especímenes de biopsia contienen escasa o nula cantidad de tejido endometrial, necesaria para que el médico histopatólogo decida si es adecuado. En un estudio reciente se demostró que existe un considerable desacuerdo entre los médicos histopatólogos en relación con lo que representa un espécimen de biopsia endometrial adecuado. En dicho estudio se concluyó que la presencia escasa de tejido en una biopsia endometrial de una mujer post-menopáusica con un endometrio delgado y sin lesión focal no constituye una razón para repetir la biopsia. Es muy importante que los médicos histopatólogos clasifiquen una muestra de biopsia endometrial como “inadecuada” en virtud de que puede acompañarse de implicaciones médico legales.

Debe efectuarse dilatación y legrado cuando el diagnóstico por biopsia endometrial no es concluyente.

En estudios donde se compara la biopsia endometrial ciega con la histeroscopia y biopsia dirigida, se ha demostrado que la biopsia ciega es un procedimiento efectivo para detección de hiperplasia atípica, pero presenta menor eficacia diagnóstica en lesiones benignas, especialmente con los pólipos endometriales ⁴².

Infección

El riesgo de infección por consecuencia de una biopsia endometrial es muy bajo, y casi no existen publicaciones al respecto. Una excepción lo constituyen pacientes con riesgo de endocarditis en quienes puede ocurrir bacteremia después del procedimiento. Estas pacientes deben recibir profilaxis con antibióticos ⁴³.

Complicaciones muy infrecuentes

El sangrado y la perforación uterina se mencionan como complicaciones de la biopsia endometrial; sin embargo, no existen publicaciones que fundamenten tal señalamiento ⁴².

Aplicaciones de la biopsia endometrial

Indicación de rutina para biopsia endometrial

En la actualidad se considera que en la mayoría de los casos la dilatación y el legrado no debe utilizarse como método de elección para investigar SUA.

La biopsia endometrial debe considerarse en los siguientes casos: ⁴⁴

1. Sangrado anormal

Mujeres mayores de 40 años de edad con sangrado anormal, pre-menopáusicas o post-menopáusicas.

En mujeres más jóvenes cuando el sangrado anormal no se resuelve con tratamiento médico o bien, con factores de riesgo para cáncer endometrial tales como nuliparidad, estimulación continua del endometrio por estrógenos, antecedentes familiares de cáncer endometrial o colónico, antecedente de citología vaginal anormal, obesidad, PCOS y en aquellas bajo tratamiento con tamoxifeno.

2. Pacientes no fértiles

La biopsia endometrial ha sido utilizada como parte de la evaluación de la infertilidad o en la preparación para una fertilización *in vitro*.

3. Para el seguimiento de un diagnóstico histológico.

Diagnóstico de carcinoma de endometrio por biopsia endometrial

La biopsia endometrial se efectúa para excluir carcinoma endometrial, del cual se reporta una incidencia del 5% al 17% en mujeres peri-menopáusicas y post-menopáusicas con sangrado vaginal. El adenocarcinoma de endometrio es la entidad ginecológica maligna más frecuente en países occidentales, con una incidencia anual estimada de 10 a 20 por 100,000 mujeres ⁴⁵.

El carcinoma de endometrio constituye el 80% de los diagnósticos y se asocia de manera frecuente con una estimulación estrogénica persistente. Otros factores de riesgo para carcinoma endometrial incluyen obesidad, diabetes, hipertensión y dieta.

Se considera que la mayoría de las lesiones neoplásicas endometriales siguen un continuo histológico de lesiones hiperplásicas que progresan desde hiperplasia endometrial sin atipia hacia una hiperplasia endometrial con atipia y hacia carcinoma endometrial bien diferenciado. Lo anterior implica que la biopsia endometrial no solamente

resulte útil para excluir carcinoma, sino también para la detección de condiciones premalignas que pueden tratarse de manera oportuna.

En un estudio de meta-análisis se demostró que la cánula de Pipelle resultó superior, especialmente en mujeres post-menopáusicas para la detección de carcinoma endometrial e hiperplasia atípica cuando se le comparó con otras técnicas de muestreo endometrial ⁴⁵.

En un estudio reciente de un grupo de Ginecólogos Oncólogos se reportó que únicamente en el 40% de los casos se alcanzó un acuerdo unánime en el diagnóstico entre 3 médicos histopatólogos. Más aún, el mismo grupo encontró que en 42.6% de pacientes con diagnóstico pre-operatorio de hiperplasia endometrial con atipia, finalmente se confirmó el diagnóstico de carcinoma mediante el estudio del espécimen de histerectomía ⁴⁶.

“Dating” Endometrial

El clásico trabajo de Noyes, para determinar la edad endometrial con base en la morfología histológica aún es aplicable en la actualidad. Sin embargo, la determinación de la edad endometrial tiene una importante variabilidad tanto inter-observador como intra-observador, por lo que resulta muy cuestionable. De allí, rara vez se realiza una biopsia endometrial para determinar la edad del endometrio y evaluar si ocurrió ovulación, en virtud de la gran disponibilidad para la cuantificación de progesterona y de LH, incluso con pruebas para uso doméstico. Adicionalmente, existen marcadores proteicos que proporcionan información sobre la función y receptividad endometrial ⁴⁷.

Receptividad endometrial

La implantación del embrión se realiza únicamente durante la ventana de implantación que es un período auto-limitado de receptividad endometrial entre el día 20 a 24 del ciclo menstrual. La evaluación histológica se considera que proporciona escasa información significativa sobre la receptividad endometrial; sin embargo, ha sido substituida por una evaluación funcional. Se han identificado diversos mediadores moleculares que intervienen en la receptividad incluyendo moléculas de adhesión, citoquinas, factores de crecimiento, lípidos, entre otros. Así, las muestras de biopsia endometrial pueden utilizarse para estudiar moléculas asociadas con la receptividad uterina y obtener una mejor comprensión de la implantación.

Diversos estudios que comparan el endometrio de ciclos bajo fertilización *in vitro* con ciclos naturales (como control) han evidenciado cambios secretores prematuros en la post-ovulación y en la fase lútea temprana en ciclos bajo fertilización *in vitro*. Estos hallazgos sugieren una importante modificación del desarrollo endometrial en ciclos estimulados. Esta área requiere gran cantidad de investigaciones. De hecho, aún no existe consenso en relación con el mejor marcador de receptividad endometrial.

En conclusión, la biopsia endometrial representa una importante herramienta para estudiar la preparación endometrial para la implantación del embrión ⁴⁸.

ENFOQUE HISTOPATOLÓGICO

Espécimen de biopsia endometrial o legrado

El criterio ante cualquier espécimen de muestra endometrial, independientemente que se derive de una biopsia o de un legrado debe ser dirigido por la indicación clínica con la que se le refiere.

Evaluación de la biopsia endometrial/legrado

Una cuestión que se aplica a los especímenes de muestra endometrial, consiste en evaluar que tan adecuado es para su estudio histológico; sin embargo, un espécimen puede ser adecuado para una indicación, pero no necesariamente suficiente para establecer el diagnóstico de otra ⁴⁹.

Se sabe que la cantidad de tejido endometrial presente en un espécimen depende de numerosos factores que incluyen, la cantidad de endometrio presente en el útero (menor en casos de atrofia, mayor en hiperplasia), el tipo de procedimiento (legrado, biopsia) y la experiencia o habilidad del médico gineco-obstetra. Es importante señalar que en pocas publicaciones se indica el criterio para considerar un espécimen de muestra endometrial como adecuado o inadecuado; de hecho, la mayoría de los gineco-obstetras y cirujanos prefieren el término insuficiente.

En términos generales, se debería considerar un espécimen como adecuado si contiene tanto tejido glandular como estroma del fondo uterino; sin embargo, la cantidad exacta de tejido varía con la indicación o diagnóstico clínico para el procedimiento, la edad de la

paciente y el diagnóstico patológico. Por ejemplo, si un espécimen es adecuado pero mínimo y consiste de endometrio atrófico y se encuentra dentro del espectro de las posibilidades diagnósticas, entonces no se requiere de evaluación adicional. Por otra parte, un espécimen de la misma cantidad que se interpreta como hiperplasia atípica, un patólogo prudente debe indicar que se requiere de un espécimen de mayor cantidad (por legrado o histerectomía) para evaluar la presencia de un carcinoma ^{49,50}.

Tomando en consideración lo anteriormente señalado, se estima que en la práctica cotidiana, el porcentaje de muestras valorables es aproximadamente del 97%.

Es importante considerar cuando existe tejido no endometrial en un espécimen de muestra de endometrio. La presencia de miometrio es particularmente importante cuando se encuentra en un espécimen remitido a patología por ó después de un aborto, en virtud de que este hallazgo puede indicar un riesgo elevado de futuras sinequias uterinas (síndrome de Asherman) ⁵⁰. Otro tejido extrínseco que se puede reportar, corresponde al tejido adiposo, que es altamente sugestivo de perforación del útero por el instrumento de legrado.

Es muy importante efectuar un análisis cuidadoso de especímenes endometriales atróficos o de escasa cantidad. En este tipo de especímenes resulta relativamente frecuente que pase inadvertido un carcinoma endometrial intraepitelial, precursor de un adenocarcinoma seroso invasor del endometrio ⁵¹.

Categorías histopatológicas

No se ha obtenido o identificado tejido

Situación infrecuente que se estima ocurre en el 1% de las tomas de biopsias.

Tejido insuficiente para diagnóstico

Este evento se reporta con una frecuencia del 13%. Microscópicamente se observa material correspondiente a moco, polinucleares, tiras de tejido de epitelio exo o endocervical, fácilmente identificable por su citoplasma basófilo y polarización nuclear. El hecho de no encontrar fragmentos endometriales no significa que no se haya biopsiado la

cavidad endometrial, ya que el endometrio puede haber quedado reducido a una mínima banda que apenas deja desprender escaso material ⁵².

Endometrio atrófico

Desde el punto de vista histopatológico se observan tiras o cintillas epiteliales correspondientes al epitelio endometrial superficial. En estas, los núcleos se sitúan en una sola fila en posición indiferente. Los citoplasmas son escasos. En ningún momento existe actividad mitótica, situación que siempre se debe comprobar utilizando el objetivo de gran aumento. Ocasionalmente, es posible observar algunas placas epiteliales análogas a las encontradas en la citología exfoliativa endometrial. El estroma es apenas visible, de tipo denso y basófilo. Ocasionalmente se encuentran pequeños quistes, característicos de la atrofia quística y de la lesión difusa del tratamiento prolongado con tamoxifeno. Los quistes se encuentran rellenos de material basófilo o de calcificaciones.

Endometrio Proliferativo

Se visualizan tanto fragmentos compuestos por estroma y glándulas, así como glándulas aisladas. El estroma, cuando existe, suele ser laxo. El epitelio glandular es pseudoestratificado con células de citoplasma de mayor amplitud que en la atrofia y núcleos con mitosis. El hallazgo de una sola mitosis automáticamente coloca a la muestra en esta categoría ⁴⁹⁻⁵².

Endometrio Secreto-Endometrio menstrual

El material usualmente está fragmentado, colapsado, encogido, densamente basófilo y asociado con gran cantidad de sangre y detritus. No se observa mucha inflamación. Son características los cúmulos de estroma desnudo con trombos de fibrina. El mayor problema de interpretación de estas biopsias radica en las masas celulares epiteliales sincitiales eosinofílicas que se encuentran sueltas o rodeando islotes de estroma basófilo. Estas células, interpretadas en la literatura como “metaplasia eosinofila de células claras” representan las células regenerativas que han de reparar la descamación menstrual y como tales, presentan atipia nuclear, a veces muy marcada e incluso mitosis. La atipia puede ser tan notoria que puede inducir a un diagnóstico diferencial con carcinoma endometrial de alto grado de tipo seroso, habitualmente positivo para el marcador p53. Adicionalmente, el epitelio regenerativo produce configuraciones papilares que se pueden confundir con alguna neoplasia de tipo papilar ⁴⁹⁻⁵².

Pólipos endometriales

Con frecuencia se aspiran pequeños pólipos enteros que dejan pocas dudas diagnósticas al hallarse rodeados de epitelio, excepto en el pedículo de implantación donde se sitúan importantes ramos vasculares. El estroma es denso, fibroso y las glándulas, frecuentemente paralelas a la superficie, pueden adoptar ramificaciones peculiares, especialmente en el caso de pacientes tratadas con tamoxifeno.

La fragmentación de pólipos es la regla en biopsia aspirativa aunque ocasionalmente se obtienen cilindros aspirados completos. Se sabe que los pólipos son frecuentemente fuente de confusión con lesiones tales como las hiperplasias simples o complejas. La clave diferencial viene dada por los característicos componentes estroma-vasculares ⁵³.

Hiperplasia simple

Debido a la fragmentación que ocurre con la aspiración, es un diagnóstico relativamente complicado ya que el material desagregado altera la imagen de la citoarquitectura habitual de la hiperplasia simple. Se pueden visualizar islotes con abundante estroma, algunas glándulas dilatadas y tendencia a la confluencia glandular. Muchas veces la distinción con un endometrio proliferativo es muy difícil. Por la relevancia del diagnóstico, debe correlacionarse el resultado con un estudio ecográfico, teniendo particular relevancia el grosor e irregularidad endometrial ⁵⁴.

Hiperplasia compleja e hiperplasia atípica

Ambos tipos de hiperplasia suelen ser lesiones focales que coexisten con endometrio proliferativo o con hiperplasia simple. Las glándulas tienen arquitectura angular e irregular y confluyen en focos, dejando mínima cantidad de estroma. La atipia nuclear del epitelio es el rasgo que diferencia entre ambos tipos de hiperplasia. Resulta difícil valorar la atipia si no se considera contextualmente, en comparación con zonas de endometrio de arquitectura regular o normal. Las mórulas de epitelio plano se asocian habitualmente con lesiones con complejidad glandular y contribuyen a establecer un diagnóstico de hiperplasia compleja con o sin atipia ⁵⁵.

Carcinoma endometriode

Muchos de ellos son indistinguibles de la hiperplasia atípica.

Carcinoma no endometriode

La biopsia por aspiración permite un rápido diagnóstico de carcinoma de tipo seroso o de células claras debido a su crecimiento habitual en la superficie. Algunos casos de tumores de alto grado con marcada atipia nuclear pueden simular fenómenos regenerativos. En estos carcinomas la positividad nuclear a p53 es lo usual.

Hallazgos diversos

La biopsia por aspiración es diagnóstica en casos de endometritis tanto inespecífica como granulomatosa. En la primera, el infiltrado inflamatorio, con células plasmáticas, se sitúa en el estroma aunque en el lumen glandular pueden encontrarse microabscesos. Los folículos linfoides estromales suelen carecer de significado, salvo en situaciones de riesgo de tuberculosis endometrial.

En algunos casos de biopsia por aspiración, es posible encontrar nódulos secuestrados de antiguos lechos placentarios de embarazos previos; compuestos por material homogéneo y hialino frecuentemente calcificado en el que se pueden encontrar células (atípicas) de trofoblasto extraveloso positivas a CD10 y a lactógeno placentario humano^{54,55}.

Examen y reporte de especímenes de histerectomía

De manera similar como ocurre con los especímenes de biopsia o legrado, el examen del espécimen de histerectomía y el reporte patológico definitivo dependen en gran parte de la interrogante clínica por resolver.

Uno de los especímenes de histerectomía más frecuente, si no el que más, es el referido por leiomiomas uterinos. De hecho, diversas lesiones diagnosticadas histopatológicamente, fueron inicialmente referidas con la impresión diagnóstica de fibroides. Debido a que los leiomiomas son muy frecuentes y el leiomiosarcoma es muy raro, en una práctica ginecológica promedio, aproximadamente el 99% de los tumores uterinos de músculo liso corresponden a leiomiomas.

En ocasiones, la necesidad de realizar un estudio patológico minucioso se considera hasta que el examen inicial de secciones “piloto” muestran los hallazgos que incluyen hipercelularidad, atipia nuclear, numerosas figuras de mitosis, focos de necrosis,

aparición morfológica muscular epitelioides o diversas combinaciones de los datos señalados.

En algunos úteros removidos por fibroides en los que se encuentran lesiones blandas, o bien con hipertrofia miometrial difusa, debe descartarse el diagnóstico de adenomiosis. La mayoría de los casos de adenomiosis son totalmente benignos. Sin embargo, en los casos en donde las glándulas se encuentran dispersas, debe investigarse el diagnóstico de sarcoma del estroma endometrial de bajo grado, mientras un exceso de glándulas sugiere la posibilidad de hiperplasia endometrial o un carcinoma extendiéndose hacia los focos de adenomiosis.

A pesar de que las lesiones hiperplásicas del endometrio se definieron claramente desde hace varias décadas, a partir de la publicación de Kurman et al en 1985 han sido clasificadas en simple y complejas desde el punto de vista de su arquitectura. Por otra parte, desde el punto de vista citológico, se les clasifica en hiperplasia atípica e hiperplasia sin atipia.

Existe evidencia de que las lesiones con atipia citológica, particularmente cuando se combinan con una arquitectura compleja, tienen una probabilidad significativamente elevada de progresar a un adenocarcinoma, misma que oscila del 20% al 40%⁵⁶.

Histeroscopia

La histeroscopia con iluminación de fibra óptica es un método ampliamente utilizado para visualizar al endometrio y permitir la obtención de una biopsia directa e incluso la escisión de algunas lesiones.

Cuando se efectúa con un histeroscopio de diámetro grueso puede requerirse de anestesia general o local y en algunas pacientes puede ser necesario efectuar dilatación cervical. Con histeroscopios de pequeño diámetro, el procedimiento puede realizarse en un consultorio⁵⁷.

Esta técnica se realiza usualmente distendiendo la cavidad endometrial para permitir su visualización. La distensión puede efectuarse mediante dextrán, glucosa al 5% o bien con

dióxido de carbono. La histeroscopia también puede efectuarse sin distensión a lo que se le denomina “histeroscopia de contacto”.

La histeroscopia tiene la ventaja de proporcionar biopsias dirigidas, en comparación con la obtención de biopsias obtenidas de manera ciega. Resulta de gran utilidad para la evaluación de mujeres con SUA. Permite evidenciar pólipos o pequeños miomas submucosos.

Esta técnica es útil antes y después de efectuar dilatación y legrado para asegurarse que ciertas lesiones, como son los pólipos y las adherencias hayan sido removidas. De hecho, la histeroscopia con resección endometrial puede proporcionar una detección superior de lesiones endometriales focales en comparación con la dilatación y el legrado ⁵⁸.

La histeroscopia puede utilizarse para determinar la extensión de un carcinoma endometrial. En un estudio reciente que incluyó 373 pacientes, se compararon retrospectivamente los resultados de la histeroscopia con la dilatación y el legrado, en el cual no se encontró diferencia significativa entre ambos procedimientos para la detección de carcinoma e hiperplasia endometrial. Sin embargo, se sabe que la histeroscopia es más efectiva para la detección de pólipos endometriales y miomas submucosos. Se debe tener precaución con el uso indiscriminado de histeroscopia en casos en los que se sospeche carcinoma endometrial, en virtud de reportes aislados de diseminación retrógrada de cáncer endometrial durante la realización de este procedimiento.

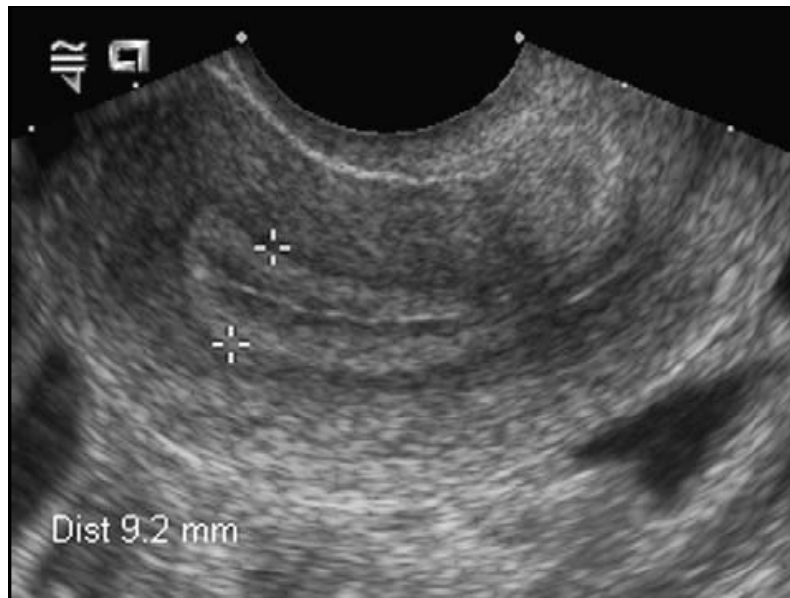
Tinelli et al realizaron un estudio prospectivo comparando la exactitud diagnóstica de la histeroscopia con la ultrasonografía transvaginal en 752 pacientes post-menopáusicas con SUA. Los autores encontraron que la evaluación mediante ultrasonografía transvaginal del grosor endometrial considerando 4 mm como punto de corte, mostró una sensibilidad del 89%, una especificidad del 86%, un valor predictivo positivo del 82% y negativo del 92%, con una exactitud diagnóstica del 87%. Por otra parte, con la evaluación histeroscópica de patología endometrial obtuvieron mayor una mayor exactitud diagnóstica (94%), con una sensibilidad del 98%, especificidad del 91%, valor predictivo positivo del 88% y valor predictivo negativo del 98%. Los autores concluyeron que la histeroscopia representa un método diagnóstico más eficaz para la detección de patología endometrial en comparación con la ultrasonografía transvaginal, tiene mayor especificidad

y debe considerarse su realización en toda mujer post-menopáusica con SUA y grosor endometrial menor de 4 mm. Los autores indicaron también que la histeroscopia tiene mejor desempeño diagnóstico en lesiones focales del endometrio ^{57,58}.

La técnica de resección transcervical de endometrio dirigida mediante histeroscopia puede utilizarse como terapia para el sangrado uterino disfuncional, obliterando al endometrio ⁵⁸.

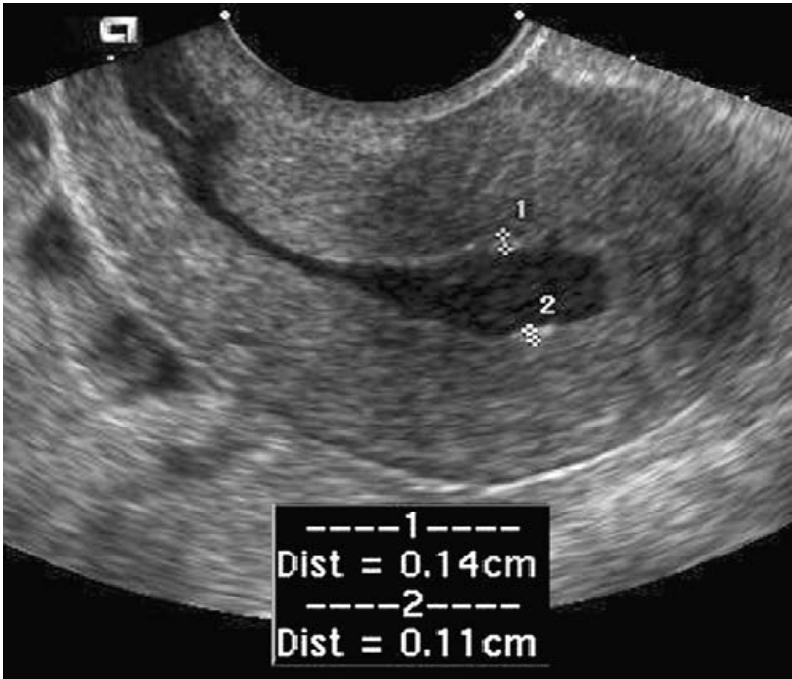
Ultrasonografía

La ultrasonografía transvaginal constituye otra técnica de gran utilidad para examinar al endometrio.



Ultrasonografía endovaginal que muestra endometrio normal en fase periovulatoria

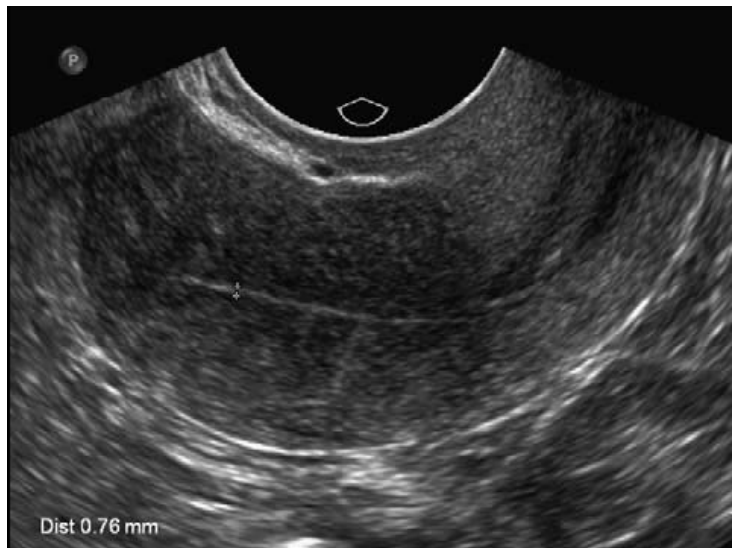
La ultrasonografía con un transductor transvaginal, evalúa el grosor y morfología del endometrio. Esta técnica permite medir el grosor conjunto del endometrio anterior y posterior, a lo que se le conoce como "eco endometrial" ⁵⁹.



Ultrasonografía endovaginal que muestra medición adecuada del grosor endometrial

En pacientes post-menopáusicas el eco endometrial es menor de 4 o 5 mm. Así, cuando el eco endometrial es mayor, puede ser indicativo de patología significativa del endometrio, sugiriendo la presencia de pólipos, hiperplasia o carcinoma.

Ultrasonografía endovaginal de endometrio atrófico post-menopáusico



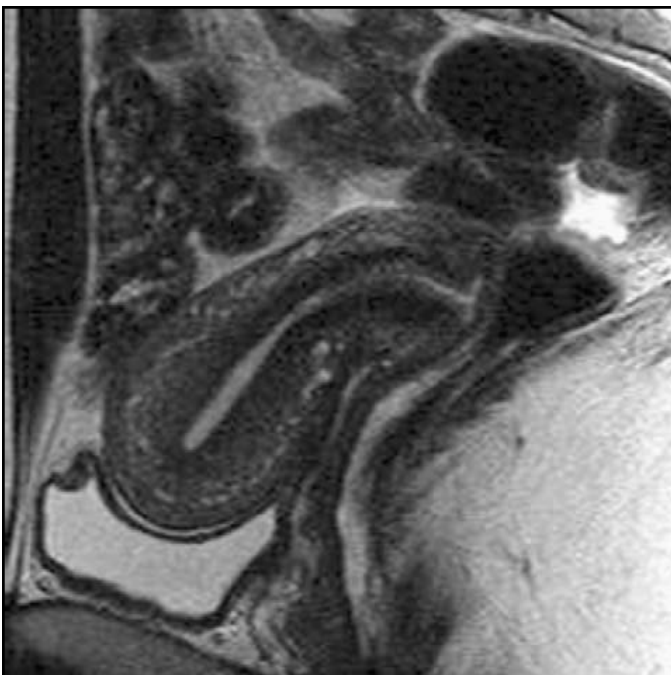
Adicionalmente, este procedimiento puede contribuir para determinar la presencia o ausencia de invasión del miometrio por carcinoma endometrial.

La ultrasonografía es de utilidad para determinar el grado de desarrollo del endometrio secretor al evaluar su grosor y textura ecográfica. Esta técnica no reemplaza a la biopsia para la evaluación exacta de la morfología endometrial ⁵⁹.

Imagen por Resonancia Magnética

La Imagen por Resonancia Magnética (IRM) proporciona una visualización clara de la anatomía uterina, siendo especialmente útil en la evaluación de tumoraciones.

La IRM demuestra la interface endometrio-miometrio o “*zona de unión*” lo que es de gran utilidad para evaluar la invasión miometrial del carcinoma de endometrio.



Estudio por IRM del útero normal

La IRM es un estudio costoso, por lo que resulta poco práctico para la evaluación de entidades no neoplásicas ⁶⁰.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El endometrio es un efector de las hormonas sexuales femeninas. Puede presentar patología focal o difusa, maligna o benigna y que frecuentemente se manifiesta como SUA⁶. En cualquier caso su estudio histológico resulta de fundamental importancia.

En la actualidad, la biopsia endometrial se considera como de primera línea para el estudio de las pacientes con SUA. Diversos autores señalan que la realización de este procedimiento eleva la calidad de la atención médica al reducir el tiempo para obtener o confirmar un diagnóstico.

La obtención de la biopsia endometrial mediante la cánula de Pipelle es un método ampliamente difundido, sin embargo, aún existe controversia en lo adecuado del espécimen que se obtiene para su estudio histológico, en virtud de que la aspiración del tejido a través de este instrumento proporciona muestras tisulares en forma de cilindros compactos^{5, 23}.

A pesar de su amplia utilización, en diversos estudios se señala controversia en la exactitud diagnóstica que se alcanza mediante la cánula de Pipelle, indicando que presenta una proporción de fallas para demostrar los hallazgos patológicos hasta en el 33% de las pacientes^{32,33*}.

De lo anterior, se pretende comparar la eficacia de la cánula de Pipelle con la cánula de Novak para el estudio de patología endometrial en pacientes con SUA y correlacionar los datos de la evaluación endometrial con el espécimen quirúrgico.

JUSTIFICACIÓN

El SUA constituye un problema frecuente, representando hasta el 30% de la consulta ginecológica ³.

Durante varias décadas, la dilatación y el legrado efectuado bajo anestesia general, se consideró el método de elección para el diagnóstico de patología endometrial en casos de SUA ^{29,30}.

En la actualidad, la biopsia endometrial ambulatoria constituye un procedimiento relativamente sencillo, prácticamente indoloro y que no requiere de anestesia general por lo que se considera el método diagnóstico de primera línea dentro del algoritmo para el estudio de la paciente con SUA ^{5, 23*}.

Por otra parte, aún existe controversia sobre lo adecuado de la biopsia endometrial realizada con cánula de Pipelle y con la muestra obtenida mediante cánula de Novak, en relación con los hallazgos histológicos y la exactitud diagnóstica de cada una de ellas ³².

Por lo anterior, con objeto de continuar brindando una atención de vanguardia a las pacientes que se atienden en esta Institución se consideró conveniente realizar el presente estudio para determinar si alguno de estos métodos proporciona algún beneficio adicional para la mejor atención en nuestras pacientes.

HIPÓTESIS

Hipótesis Nula

No existe diferencia en la eficacia del muestreo endometrial obtenido mediante Cánula de Pipelle en comparación con el obtenido mediante Cánula de Novak en pacientes con diagnóstico de SUA.

Hipótesis Alterna

La Cánula de Pipelle proporciona un muestreo endometrial más eficaz en comparación con la Cánula de Novak en pacientes con diagnóstico de SUA.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Objetivo General

Comparar la efectividad de la cánula de Pipelle con la cánula de Novak como instrumentos para la obtención de una muestra para evaluación endometrial.

Objetivos Específicos

- ✓ Obtener un espécimen histológico del endometrio mediante cánula de Novak.
- ✓ Correlacionar los resultados histopatológicos de la evaluación endometrial mediante la cánula de Novak con las indicaciones clínicas.
- ✓ Obtener un espécimen histológico del endometrio mediante cánula de Pipelle.
- ✓ Correlacionar los resultados histopatológicos de la biopsia endometrial obtenida mediante cánula de Pipelle con las indicaciones clínicas.
- ✓ Comparar los resultados histopatológicos de la evaluación endometrial obtenidos mediante cánula de Novak y cánula de Pipelle.
- ✓ Conocer los diagnósticos histopatológicos reportados del espécimen de histerectomía en el que se realizó evaluación endometrial con la cánula de Novak.
- ✓ Conocer los diagnósticos histopatológicos reportados del espécimen de histerectomía en el que se realizó biopsia endometrial mediante cánula de Pipelle.

Tipo de Población

Pacientes con diagnóstico de SUA que fueron atendidas en el Hospital de la Mujer durante el período comprendido entre el 01 de septiembre de 2008 y el 28 de febrero de 2009.

Tipo de Estudio

- Experimental.
- Transversal.
- Comparativo.
- Prospectivo.

Criterios de Inclusión

- Pacientes con edades comprendidas entre 30 a 50 años.
- Pacientes con sangrado uterino referidas para evaluación endometrial.
- Atendidas en el Hospital de la Mujer entre el 01 de septiembre de 2008 y el 28 de febrero de 2009.
- Con diagnóstico o sospecha de patología uterina y/o endometrial.
- Que acepten por escrito su participación en el estudio.

Criterios de exclusión

- Embarazo
- Posmenopausia

Tamaño de muestra

Para demostrar una diferencia significativa se consideró un tamaño de muestra de 75 pacientes conformando un grupo en quienes se realizó la evaluación endometrial mediante cánula de Novak y 75 pacientes conformando un grupo en quienes se realizó biopsia endometrial mediante cánula de Pipelle, para obtener un poder estadístico de 80% de acuerdo con el nomograma de Altman para estudios comparativos.

Aleatorización

Una vez seleccionadas las pacientes de acuerdo con los criterios de inclusión se distribuyeron al azar en el grupo N (cánula de Novak) y en el grupo P (cánula de Pippelle).

Procedimiento

Se coloca a la paciente en posición dorsal y se inserta un espejo bivalva en la vagina. En caso de encontrar dificultad para la inserción de la cánula el cérvix se estabiliza con unas pinzas. La cavidad endometrial se legra con un movimiento rotatorio suave así como con movimientos longitudinales de la cánula. Cuando se utiliza la cánula de Pipelle adicionalmente se acciona el émbolo interno para crear succión por presión negativa. Posteriormente la muestra tisular se coloca en formalina y se remite para su estudio histopatológico.

El médico patólogo quien revisó la muestras endometriales desconocía el método de obtención con la finalidad de evitar sesgos. Dichas biopsias fueron tomadas únicamente por tres médicos residentes.

El protocolo fue aprobado por el comité hospitalario correspondiente y se obtuvo el consentimiento informado por escrito de cada paciente para la realización del procedimiento.

Análisis de la Información

Definición Operacional de las Variables

Edad.- Tiempo transcurrido desde el nacimiento. Variable de tipo numérica continua, se expresa en años.

Número de gestaciones.- Número total de embarazos. Variable de tipo numérica discreta.

Número de partos.- Expulsión o extracción por cualquier vía de un feto de 500 grs. o más, vivo o muerto. Variable de tipo numérica discreta.

Número de abortos.- Expulsión o extracción de un feto o embrión de menos de 500 grs. ó bien menor de 20 semanas de gestación independientemente de la existencia o no de vida. Variable de tipo numérica discreta.

Número de cesáreas.- Es el número total de nacimientos por vía abdominal. Variable de tipo numérica discreta.

Sangrado uterino anormal.- Se refiere al sangrado excesivo o cuando ocurre desfasado del ciclo normal de la menstruación. Variable de tipo dicotómica, se expresa como presente o ausente.

Sangrado uterino disfuncional.- Sangrado endometrial excesivo que no está relacionado con alteraciones anatómicas o sistémicas, clásicamente sangrado de tipo anovulatorio. Variable de tipo dicotómica, se expresa como presente o ausente.

Procedimiento fallido.- Imposibilidad para insertar el instrumento de evaluación endometrial a través del orificio cervical externo o interno. Variable de tipo dicotómica, se expresa como sí, no.

Procedimiento exitoso.- Obtención exitosa de muestra endometrial. Variable de tipo dicotómica, se expresa como sí, no.

Procedimiento efectivo.- Obtención de tejido adecuado par evaluación histopatológica. Variable de tipo dicotómica.

Análisis Estadístico

Una vez concluída la recolección de datos, se procederá a capturarlos en el programa estadístico SPSS v 15, SPSS Inc, Chicago Ill para su análisis.

Los resultados se analizarán mediante procedimientos de estadística descriptiva de acuerdo con métodos convencionales, tales como promedio (media), intervalo (rango), desviación estándar y porcentajes.

La comparación entre los grupos en el caso de variables numéricas se efectuará mediante prueba t de Student para muestras independientes. La comparación de la proporción de variables entre los grupos se efectuará mediante análisis de Chi^2 .

RESULTADOS

Características Generales

Edad

Las pacientes del grupo N (n=75) tuvieron una edad media de 42.37 años \pm 5.4 DE (rango, 31 – 54 años). La edad media de las pacientes del Grupo P fue de 42.19 años \pm 5.1 DE (rango, 30 – 55 años), sin encontrarse diferencia significativa entre ambos grupos ($t= 0.207$, $p= 0.83$). La distribución por grupos etarios se ilustra en las figuras 1 y 2.

Antecedentes Gineco-Obstétricos

Las pacientes del grupo N tuvieron un promedio de 3.09 gestaciones \pm 1.79 DE. Cabe señalar que el 57.2% refirieron entre 3 a 5 gestaciones. La paridad en este grupo fue en promedio 2.19 \pm 1.94. Trece pacientes (18.6%) tuvieron antecedente de aborto y 38.6% tuvieron antecedente de cesárea (Véanse figuras 3 a 6).

La distribución de las pacientes de acuerdo con el número de gestaciones en el grupo P se ilustra en la figura 7, quienes tuvieron una media de 3.14 gestaciones \pm 2.01 DE. La paridad media en este grupo fue 1.99 \pm 2.01 DE (Figura 8). En este grupo, 28.6% de las pacientes tuvieron antecedente de aborto y 40% refirieron antecedente de operación cesárea (Figuras 9 y 10).

En la tabla I se muestra la comparación de ambos grupos de acuerdo con sus características generales, sin haberse encontrado diferencia significativa en estas variables.

Indicación Clínica

En la tabla II se resumen las indicaciones clínicas para la evaluación endometrial de las pacientes del grupo N, en la cual es posible observar que 63 pacientes (90%) fueron referidas por miomatosis uterina, 2 pacientes (2.9%) con diagnóstico de hiperplasia endometrial y miomatosis uterina y 1 paciente (1.48%) con diagnóstico de adenomiosis uterina y miomatosis uterina. El restante 5.7% (4 pacientes) se refirieron a la realización del procedimiento con diagnóstico de SUD.

Sesenta y un pacientes del grupo P (87.1%) fueron referidas para la realización de biopsia endometrial por miomatosis uterina, 2 pacientes (2.9%) por hiperplasia endometrial, 1 paciente (1.4%) con diagnóstico de adenomiosis y 1 paciente (1.4%) con diagnóstico de miomatosis uterina y adenomiosis. Cinco pacientes (7.1%) fueron referidas por SUD, tal como se resume en la tabla III.

Terapia Hormonal previa

En la figura 11 se muestra que 17.1% (12 pacientes) del grupo N habían recibido terapia previa con hormonales y 13 pacientes (18.6%) del grupo P recibieron terapia hormonal previa, sin encontrar diferencia significativa en la proporción de las pacientes quienes habían recibido este tratamiento ($\text{Chi}^2 = 0.06$, $p = 0.82$).

De las 12 pacientes quienes indicaron haber recibido terapia hormonal previa en el grupo N, 9 pacientes (75.0%) refirieron mejoría de la sintomatología. En el grupo P, de las 13 pacientes quienes indicaron terapia previa, 7 pacientes (53.8%) refirieron mejoría, sin encontrarse diferencia significativa ($\text{Chi}^2 = 1.21$, $p = 0.27$), tal como se ilustra en la figura 12.

Terapia Hormonal Actual

Dieciséis pacientes (22.9%) del grupo N indicaron estar recibiendo terapia hormonal y 22 pacientes (31.4%) del grupo P refirieron estar recibiendo terapia con hormonales ($\text{Chi}^2 = 1.30$, $p = 0.25$), tal como se ilustra en la figura 13.

Espécimen Histológico Adecuado

En la figura 14 se ilustra que no existió diferencia significativa entre los grupos en relación con lo adecuado de la muestra histológica ($\text{Chi}^2 = 1.09$, $p = 0.29$), encontrándose 57.1% de muestras adecuadas en el grupo N y 65.7% de muestras clasificadas como adecuadas en el grupo P.

En la tabla IV se resumen los motivos referidos por los que se limitó la evaluación de la muestra endometrial. En esta tabla es posible apreciar que la presencia de sangre y ausencia de tejido endometrial fue similar en ambos grupos; sin embargo, la proporción de tejido endometrial escaso y de endometrio superficial fue superior en la del grupo N.

Muestra Endometrial

En las tablas V y VI se muestran las distribuciones por frecuencia de los resultados de la evaluación histológica de la muestra endometrial obtenida para el grupo N y el grupo P, respectivamente.

Resultado Histopatológico

En la tabla VII se muestran los resultado histopatológicos de los especímenes de histerectomía de las pacientes del grupo N, y en la tabla VIII los resultados para de los especímenes quirúrgicos de las pacientes en el grupo P.

DISCUSION Y CONCLUSIONES

1.- Los resultados en relación a lo adecuado de la muestra endometrial para su evaluación por parte del médico anatomopatólogo demuestran 57.1 % para la obtenida mediante cánula de Novak y un mejor porcentaje (65.7 %) para la obtenida con cánula de Pipelle.

2.- En ambos casos, sin embargo, los porcentajes son muy bajos al compararlos con los mejores reportados en la literatura de hasta el 97 %.

3.- Entre los motivos para una muestra inadecuada para su estudio se reporta la presencia de sangre abundante en 7 pacientes del grupo en que se usó cánula de Novak vs. 8 pacientes de entre las que se usó cánula de Pipelle, lo cual no marca diferencias.

4.- Sin embargo, la presencia de solo endometrio escaso o superficial aparece como motivo de muestra inadecuada en 9 pacientes del grupo en que se usó cánula de Novak vs. 3 pacientes del grupo en que se usó cánula de Pipelle, lo cual sí tiene relevancia.

5.- Además, en el resultado del estudio histopatológico destaca que en el grupo de pacientes en que se usó cánula de Novak se reporta la identificación de solamente tejido endocervical en 6 pacientes vs. solo 1 paciente en el grupo de pacientes en que se usó cánula de Pipelle, lo que nos muestra la mayor facilidad de acceder a la cavidad endometrial en el segundo grupo.

6.- En cuanto a la capacidad para diagnosticar cáncer endometrial preoperatoriamente con ambos métodos, no se encuentran diferencias significativas ya que mientras que en el grupo en que se usó cánula de Novak se dejó de hacer el diagnóstico en 1 de 2 casos, en el grupo en que se usó cánula de Pipelle este hecho ocurrió en 0 de 1 caso.

7.- Se concluye, finalmente, que es verdadera la hipótesis alternativa en cuanto a que sí hay diferencia en el porcentaje de muestras endometriales adecuadas para estudio histopatológico obtenidas con cánula de Pipelle (65.7 %) y el porcentaje de muestras endometriales adecuadas para estudio histopatológico obtenidas con cánula de Novak (57.1%).

TABLA I. CARACTERÍSTICAS GENERALES

	Grupo N	Grupo P	t	p
Edad	42.37 ± 5.43	42.19 ± 5.16	0.207	0.83
No. Gestaciones	3.09 ± 1.79	3.14 ± 2.01	-0.177	0.86
No. Partos	2.19 ± 1.94	1.99 ± 2.01	0.597	0.55
No. Cesáreas	0.66 ± 1.03	0.71 ± 1.00	-0.331	0.74
No. Abortos	0.23 ± 0.51	0.39 ± 0.66	-1.56	0.12

**TABLA II. INDICACIONES CLÍNICAS PARA EVALUACIÓN ENDOMETRIAL
CÁNULA DE NOVAK**

Indicación	Frecuencia	Porcentaje
Miomatosis uterina	63	90.0
Sangrado Uterino Disfuncional	4	5.7
Miomatosis uterina, Hiperplasia endometrial	2	2.9
Adenomiosis, Miomatosis uterina	1	1.4
Total	70	100

**TABLA III. INDICACIONES CLÍNICAS PARA EVALUACIÓN ENDOMETRIAL
CÁNULA DE PIPELLE**

Indicación	Frecuencia	Porcentaje
Miomatosis uterina	61	87.1
Sangrado Uterino Disfuncional	5	7.1
Hiperplasia endometrial	2	2.9
Adenomiosis	1	1.4
Miomatosis Uterina, Adenomiosis	1	1.4
Total	70	100

**TABLA IV. MOTIVOS QUE LIMITARON LA EVALUACIÓN DE LA MUESTRA
HISTOLÓGICA**

	Grupo N		Grupo P	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Tejido Endometrial Escaso	8	26.6	3	12.5
Endometrio Superficial	1	3.3		
Presencia de Sangre	7	23.3	8	33.3
Sin tejido Endometrial	14	46.8	13	54.2
Total	30	100	24	100

**TABLA V. REPORTE HISTOLÓGICO DE LA MUESTRA ENDOMETRIAL
CÁNULA DE NOVAK**

	Frecuencia	Porcentaje
Endometrio Proliferativo	25	33.78
Endometrio Secretor	15	20.27
Hiperplasia No Atípica Simple	7	9.45
Sugestivo Uso de Hormonales	7	9.45
Cervicitis Crónica	4	5.40
Pólipo Endometrial	3	4.05
Hemorragia Difusa	3	4.05
Hiperplasia No Atípica Compleja	2	2.70
Endometrio Fragmentado Tipo Ístmico	2	2.70
Atrofia Endometrial	1	1.35
Endometritis	1	1.35
Adenocarcinoma de Células Claras Moderadamente Diferenciado	1	1.35
Cambios Quísticos Focales	1	1.35
Inflamación y Hemorragia Difusa	1	1.35
Glándulas Tubulares	1	1.35
Total	74	100

**TABLA VI. REPORTE HISTOLÓGICO DE LA MUESTRA ENDOMETRIAL
CÁNULA DE PIPELLE**

	Frecuencia	Porcentaje
Endometrio Proliferativo	28	33.33
Endometrio Secretor	18	21.42
Hemorragia Difusa	12	14.28
Hiperplasia No Atípica Simple	9	10.71
Sugestivo Uso de Hormonales	9	10.71
Inflamación y Hemorragia Difusa	2	2.38
Hipodesarrollo Glandular	2	2.38
Pólipo Endocervical	1	1.19
Hiperplasia No Atípica Compleja	1	1.19
Hiperplasia Atípica Simple	1	1.19
Hiperplasia Atípica Compleja	1	1.19
Total	84	100

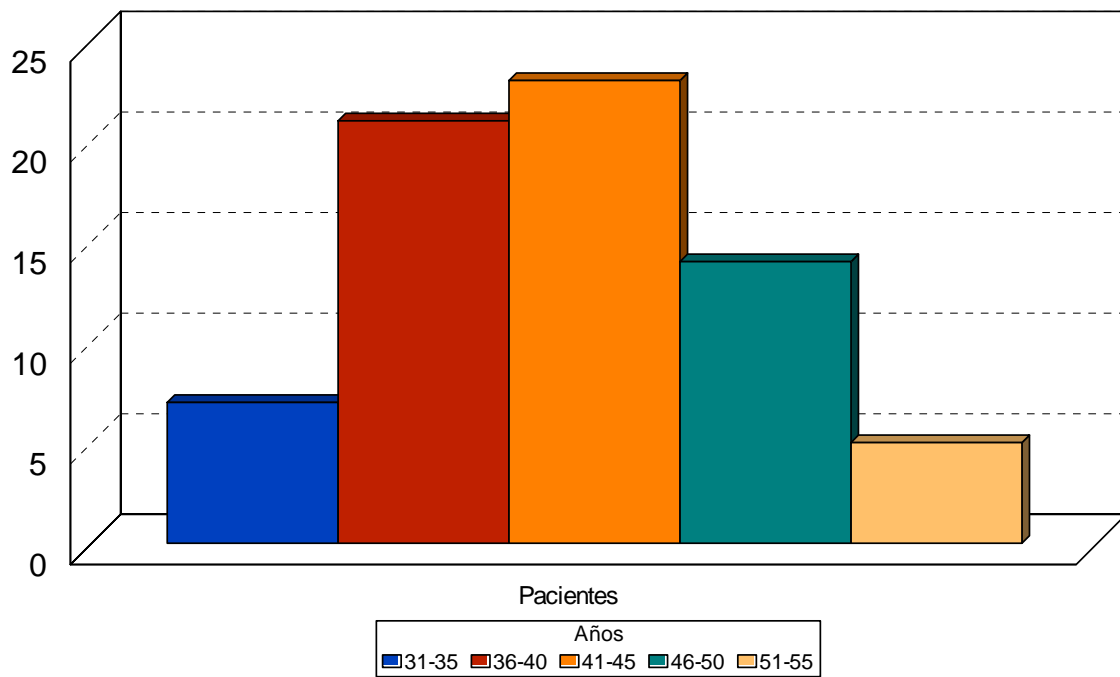
**TABLA VII. REPORTE DIAGNÓSTICO DE LA PIEZA QUIRÚRGICA
CÁNULA DE NOVAK**

	Frecuencia	Porcentaje
Endometrio Proliferativo	23	32.9
Endometrio Secretor	15	21.4
Endometrio Atrófico	7	10.0
Endometrio Secretor con Hiperplasia Simple Focal Sin Atipia	3	4.3
No Cirugía	3	4.3
Endometrio Proliferativo y Pólipo Endometrial	2	2.9
Endometrio Proliferativo con Hiperplasia Simple Focal Sin Atipia	3	4.3
Endometrio Secretor con Adenomiosis	2	2.9
Endometrio Secretor Con Adenomiosis Superficial y Profunda	2	2.9
Se Embarazo	2	2.9
Adenocarcinoma Endometrioide Bien Diferenciado de Endometrio	1	1.4
Adenocarcinoma Endometrioide de Células Claras y Necrosis	1	1.4
Endometrio Basal	1	1.4
Endometrio Basal con Adenomiosis	1	1.4
Endometrio con Cambios Hormonales	1	1.4
Endometrio con Cambios Hormonales y Adenomiosis	1	1.4
Endometrio Proliferativo con Hiperplasia Compleja Sin Atipia	1	1.4
Pólipo Endometrial Funcional	1	1.4
Total	70	100.0

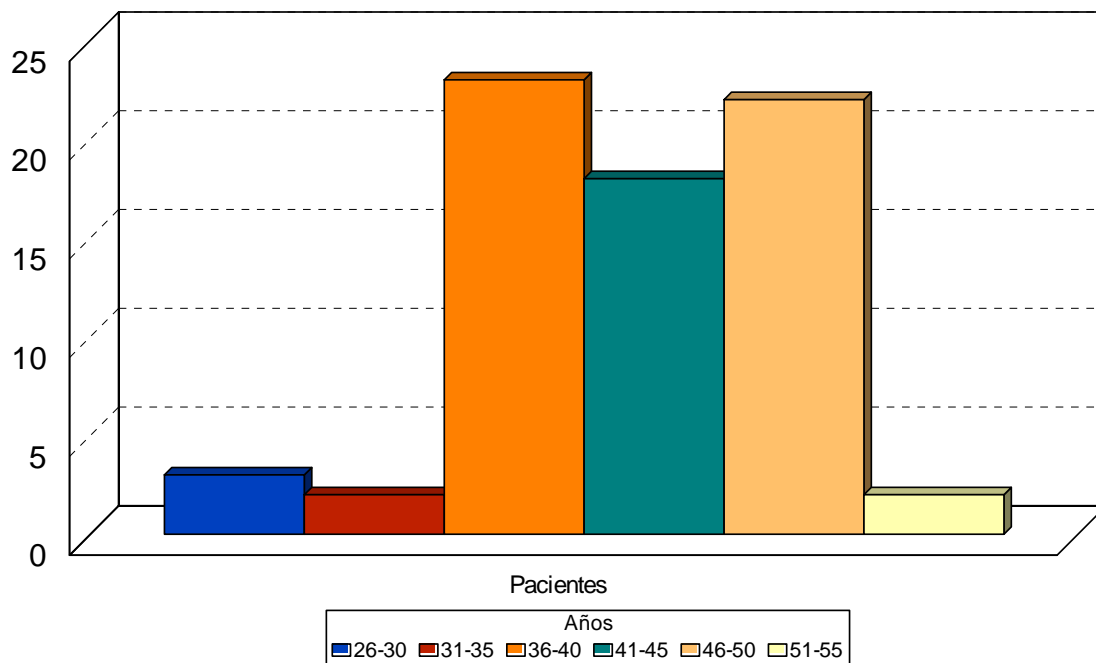
**TABLA VIII. REPORTE DIAGNÓSTICO DE LA PIEZA QUIRÚRGICA
CÁNULA DE PIPELLE**

	Frecuencia	Porcentaje
Endometrio Proliferativo	29	41.4
Endometrio Secretor	18	25.7
Endometrio Proliferativo con Hiperplasia Focal Simple Sin Atipia	8	11.4
Endometrio Secretor con Pólipo	3	4.3
No cirugía	3	4.3
Adenocarcinoma Endometrioide Bien Diferenciado	1	1.4
Adenomioma Endometrioide Bien Diferenciado	1	1.4
Endometrio Secretor con Hiperplasia Focal Simple No Atípica	2	2.9
Se Embarazo	2	2.9
Endometrio Atrófico	1	1.4
Endometrio Basal	1	1.4
Endometrio Proliferativo con Adenomiosis	1	1.4
Total	70	100.0

**FIGURA 1. CÁNULA DE NOVAK
DISTRIBUCIÓN POR GRUPOS ETARIOS**

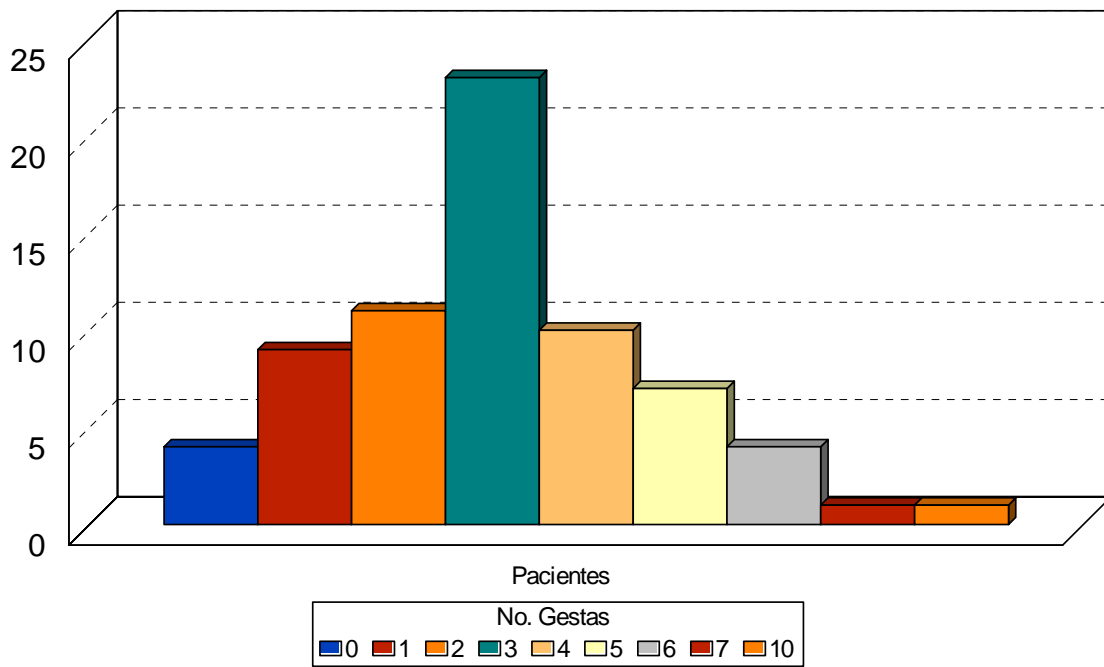


**FIGURA 2. CÁNULA DE PIPELLE
DISTRIBUCIÓN POR GRUPOS ETARIOS**



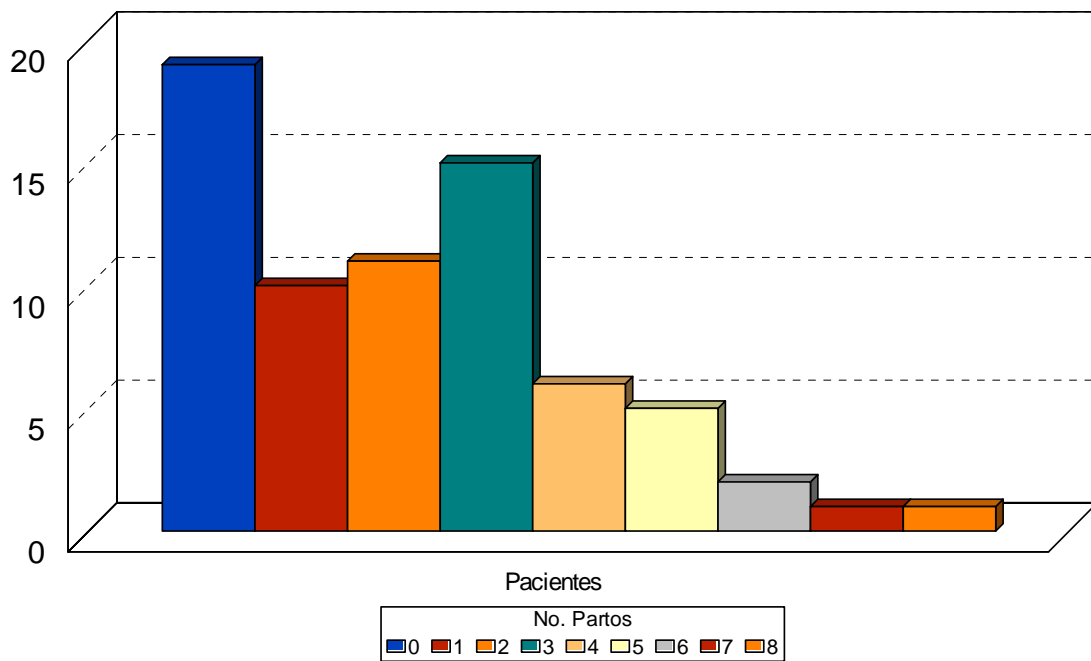
Media= 42.19
DE= 5.1

**FIGURA 3. CÁMULA DE NOVAK
DISTRIBUCIÓN POR NÚMERO DE GESTACIONES**



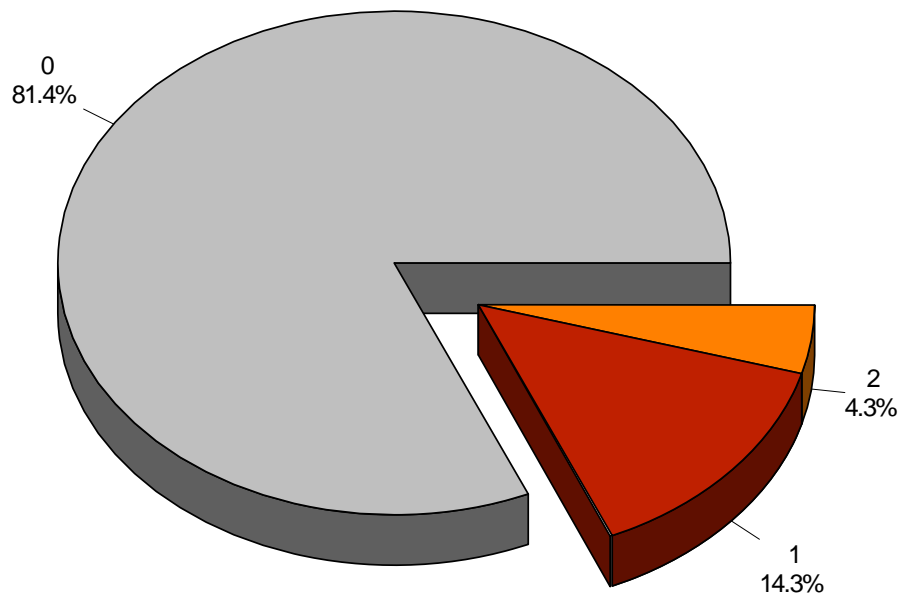
Media= 3.09
DE= 1.79

**FIGURA 4. CÁNULA DE NOVAK
DISTRIBUCIÓN POR NÚMERO DE PARTOS**

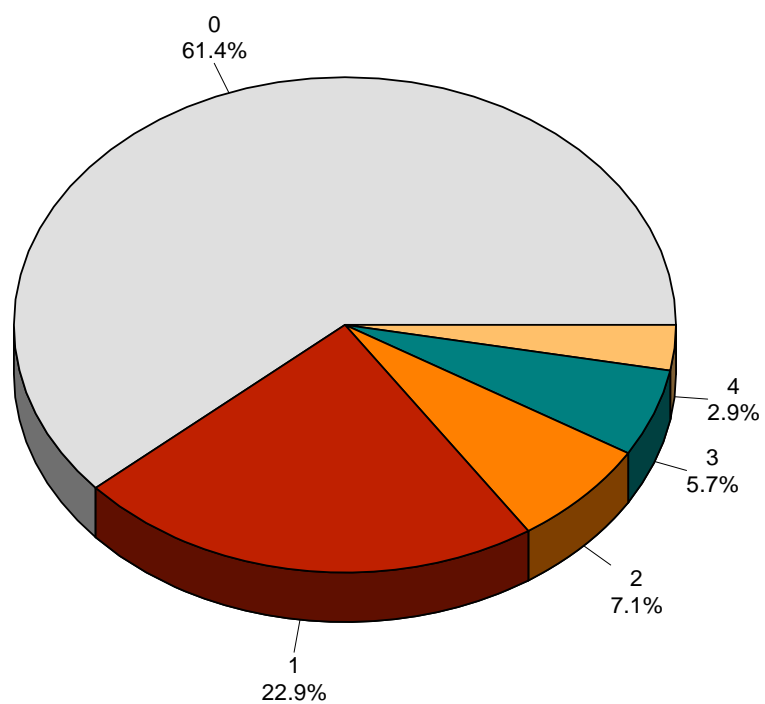


Media= 2.19
DE= 1.94

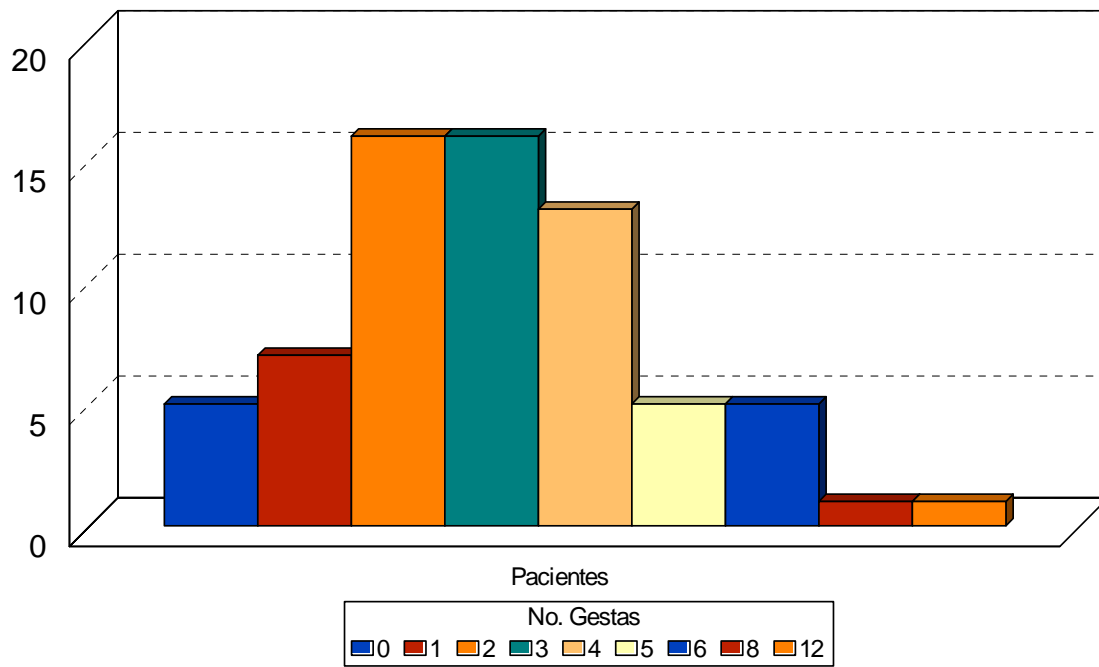
**FIGURA 5. CÁNULA DE NOVAK
DISTRIBUCIÓN POR NÚMERO DE ABORTOS**



**FIGURA 6. CÁNULA DE NOVAK
DISTRIBUCIÓN POR NÚMERO DE CESÁREAS**

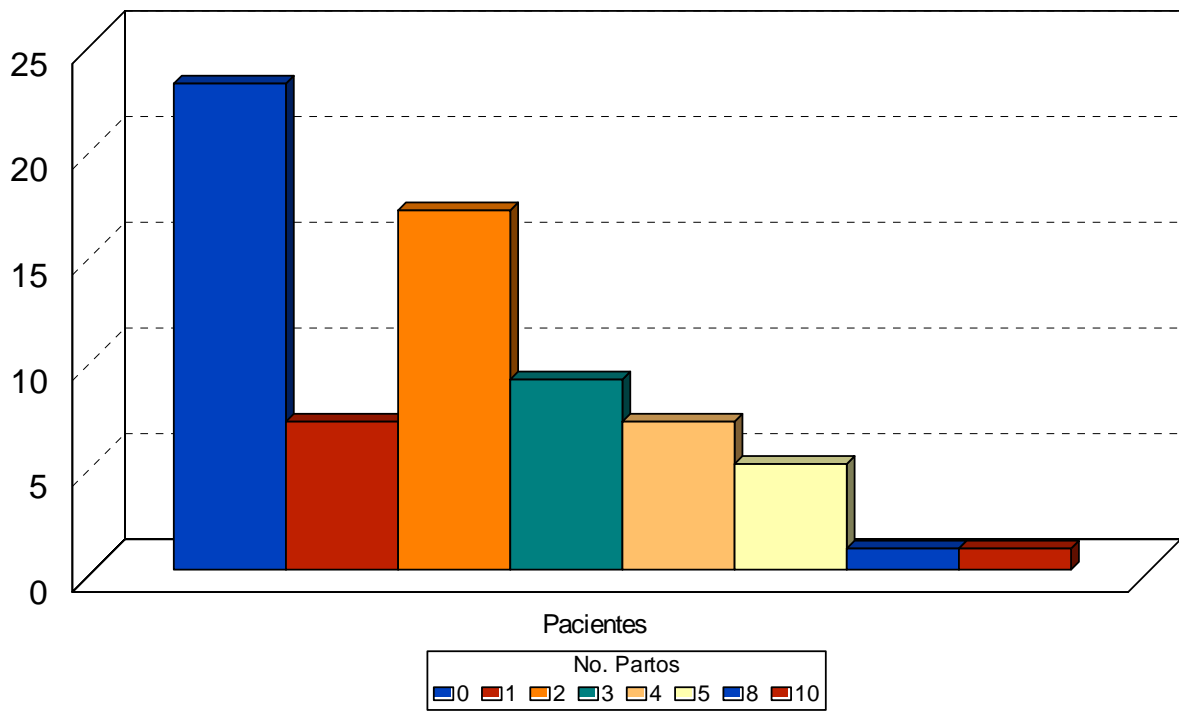


**FIGURA 7. CÁNULA DE PIPELLE
DISTRIBUCIÓN POR NÚMERO DE GESTACIONES**



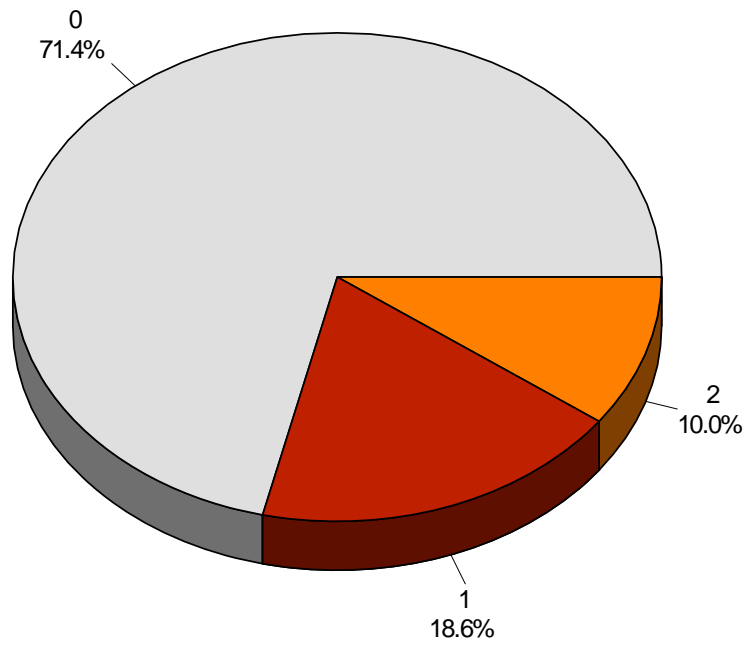
Media= 3.14
DE= 2.01

**FIGURA 8. CÁNULA DE PIPELLE
DISTRIBUCIÓN POR NÚMERO DE PARTOS**



Media= 1.99
DE= 2.01

**FIGURA 9. CÁNULA DE PIPELLE
DISTRIBUCIÓN POR NÚMERO DE ABORTOS**



**FIGURA 10. CÁNULA DE PIPELLE
DISTRIBUCIÓN POR NÚMERO DE CESÁREAS**

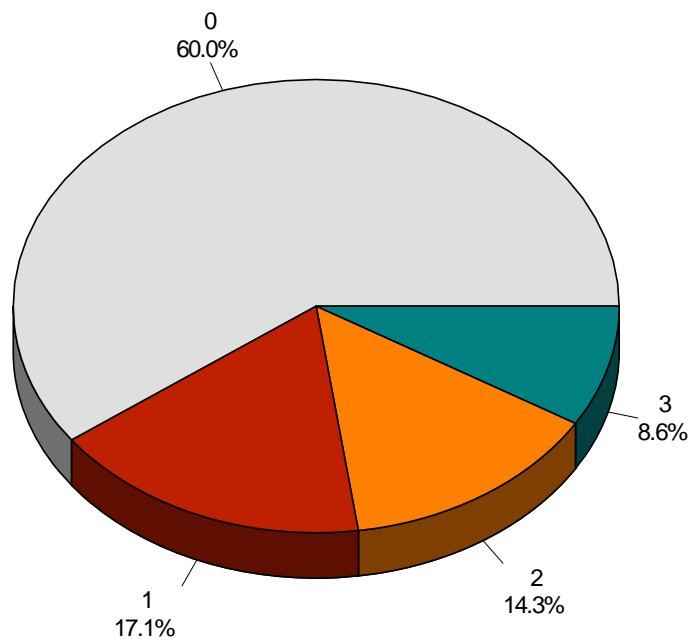
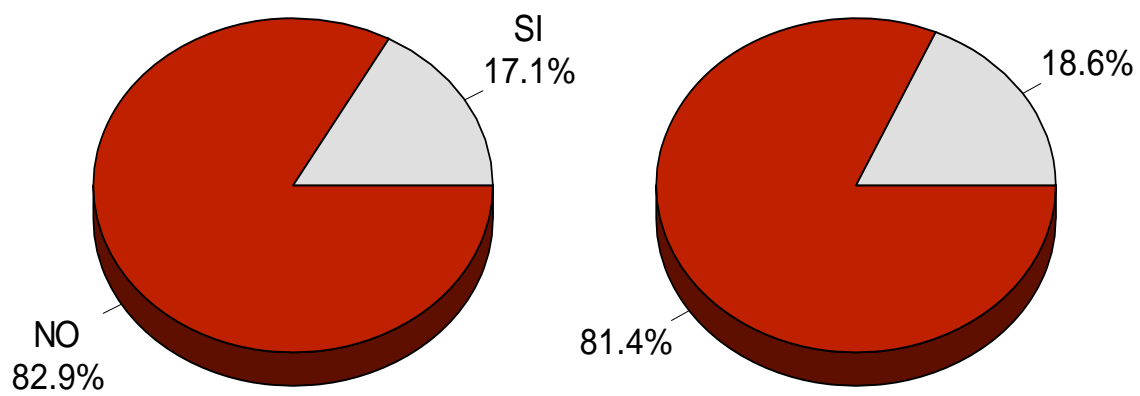


FIGURA 11. TERAPIA HORMONAL PREVIA

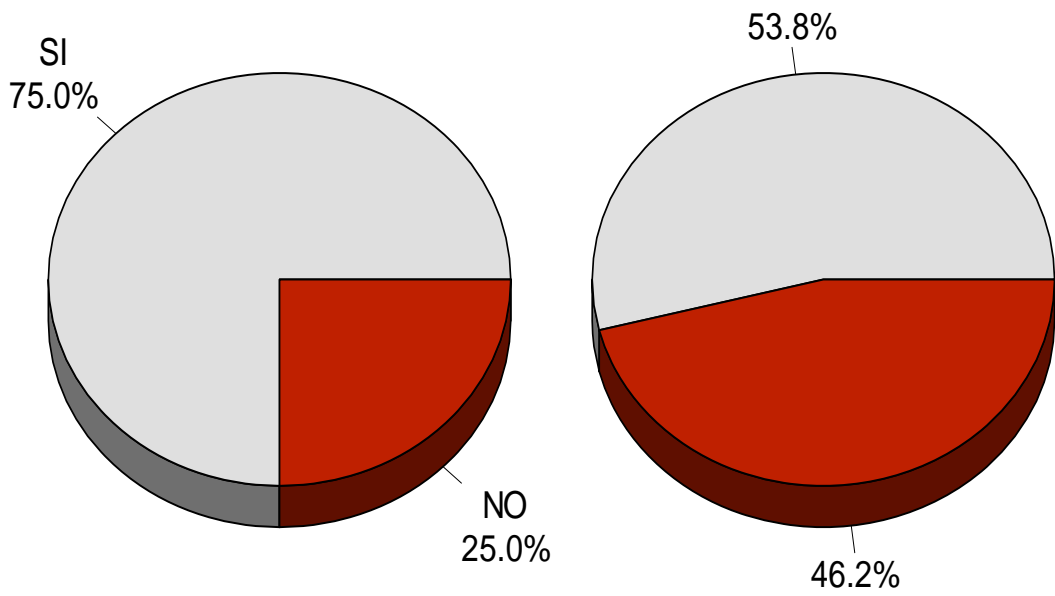


Grupo N

Grupo P

Chi² = 0.06, p= 0.82

**FIGURA 12. TERAPIA HORMONAL PREVIA
MEJORÍA**



Grupo N

Grupo P

Chi² = 1.21, P=0.27

FIGURA 13. TERAPIA HORMONAL ACTUAL

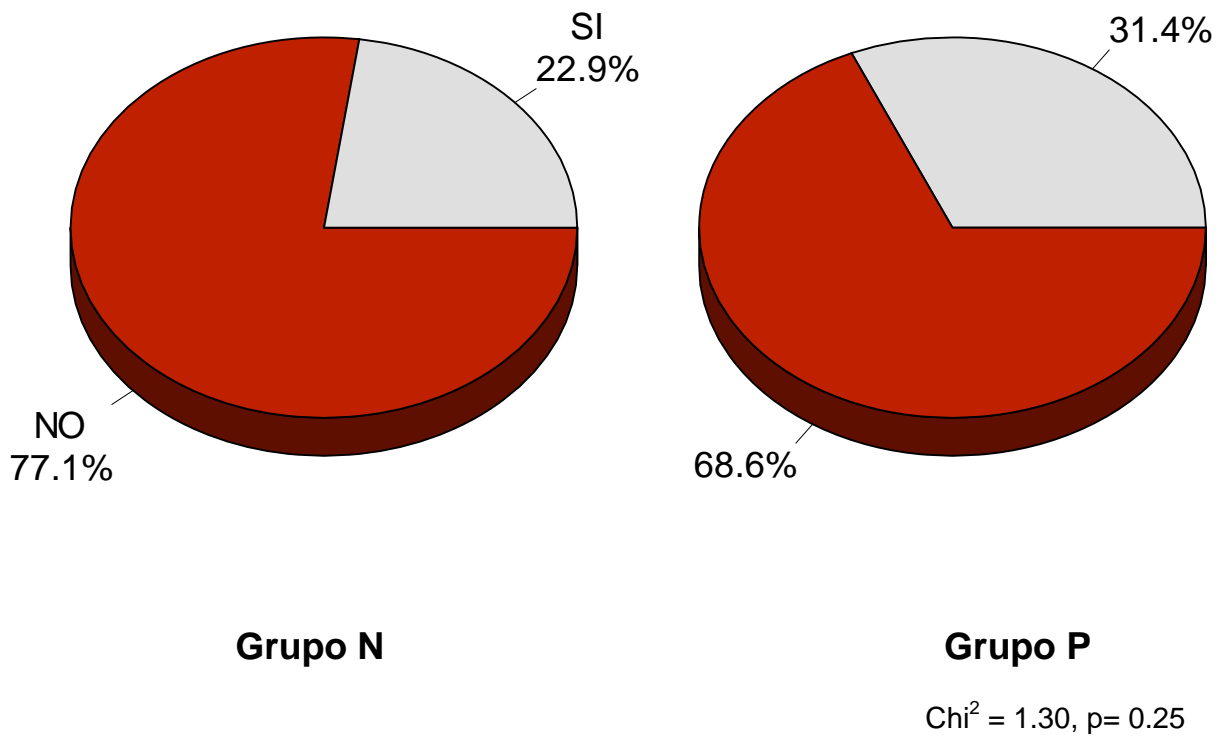
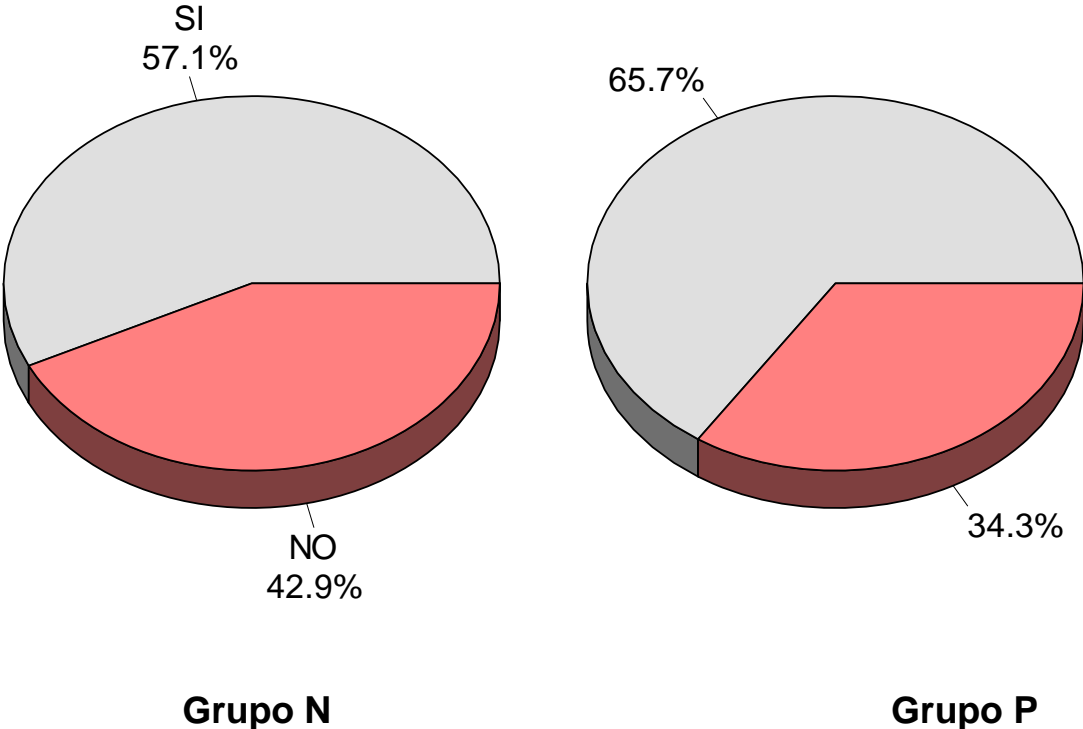


FIGURA 14. ESPÉCIMEN HISTOLÓGICO ADECUADO



Chi² = 1.09, p= 0.29

ANEXO

Comparación Cánula de Novak-Versus Pipelle para Biopsia Endometrial

ID _____ Edad años _____

Gesta _____ Para _____ Aborto _____ Cesárea _____

Indicación clínica:

Sangrado uterino disfuncional _____

Sangrado uterino anormal _____

Terapia Hormonal Previa: NO SI Mejoría: SI ____ NO ____

Evaluación Hormonal (infertilidad, aborto habitual) _____

Seguimiento al diagnóstico de _____

Otra (especificar) _____

Instrumento

Pipelle _____ Novak _____ No. De intentos _____

Espécimen: Adecuado para evaluación _____

Evaluación limitada por:

Tejido endometrial escaso _____

Endometrio superficial únicamente _____

Segmento uterino inferior únicamente _____

Sangre _____

Tejido Necrótico _____

Por el operador _____

Otros _____

No se encuentra tejido endometrial _____

Tejido No endometrial (incluyendo diagnóstico si existe)
Endocervix _____

Ectocervix _____

Miometrio _____

Tejido Adiposo _____

Otro _____

Diagnóstico

1. Tejido endometrial normal: Fase _____ Fecha _____

2. Atrofia _____

3. Tejido endometrial anormal (especificar patrón) _____

4. Endometrio sangrante (sin mas datos) _____

5. Cambios iatrogénicos _____

6. Endometritis _____

7. Pólipo(s) _____

8. Cambios Metaplásicos y Relcionados _____

9. Atipia Reactiva de Causa conocida _____

10. Atipia glandular _____

11. Atipia del Estroma _____

12. Hiperplasia endometrial Típica

Simple _____

Compleja _____

13. Hiperplasia endometrial Atípica

Simple _____

Compleja _____

15. Carcinoma endometrial: tipo _____ Grado _____

16. Otra tumoración maligna _____

17. Otra tumoración benigna _____

18. Otros _____

RESULTADO HISTOPATOLOGICO PIEZA QUIRURGICA

BIBLIOGRAFÍA

1. Reban RW, Yen SSC. Endocrine rhythms in gonadotropins and ovarian steroids with reference to reproductive processes. En: Krieger DT, ed. Endocrine Rhythms. Nueva York. Raven Press, 1979: 259-59.
2. Fraser I, Critchley HOD, Munro MG, Broder M. Can we achieve international agreement on terminologies and definitions used to describe abnormalities of menstrual bleeding? Hum Reprod 2007; 22: 635-43.
3. Fazio S, Ship A. Abnormal uterine bleeding. South Med J 2007; 100: 376-82.
4. Chiazze L, Brayer FT, Macisco J. The length and variability of the human menstrual cycle. J Am Med Assoc 1968; 203: 377-85.
5. Revel A. Multitasking human endometrium. A review of endometrial biopsy as a diagnostic tool, therapeutic applications, and a source of adult stem cells. Obstet Gynecol Surv 2009; 64: 249-57.
6. Boonyaratanakornkit V, Edwards DP. Receptor Mechanisms of Rapid Extracellular Signaling initiated by Steroid Hormones. Essays Biochem 2004; 40: 105-20.
7. Losel RM, Falkenstein E, Feuring M, Schultz A, Tillmann HC. Nongenomic steroid action: controversies, questions and answers. Physiol Rev 2003; 83: 965-1016.
8. Kao LC, Tulac S, Lobo S, Imani B, Yang JP. Global gene profiling in human endometrium during the window of implantations. Endocrinology 2002; 143: 2119-38.
9. Coutifaris C, Myers ER, Guzik DS. Histological dating of timed endometrial biopsy tissue is not related to fertility status. Fertil Steril 2004; 82: 1264-72.

10. Gargett CE, Lederman F, Heryanto B, Gambino LS; Rogers PA. Focal vascular endothelial growth factor correlates with angiogenesis in human endometrium. *Hum Reprod* 2001; 16: 1065-75.
11. Daniels SE, Talwalker S, Torri S, Snabes MC, Recker DP. Valdecoxib, a cyclooxygenase-2-specific inhibitor, is effective in treating primary dysmenorrhea. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 350-8.
12. Salamosen L, Marsh M, Findlay J, Jock K. Endometrial endothelin: Regulator of uterine bleeding and endometrial repair. *Cin Exp Pharm Physiol* 1999; 26: 154-7.
13. Jabbour H, Kelly R, Fraser H, Critchley H. Endocrine regulation of menstruation. *Endocrine Rev* 2006; 27: 17-46.
14. Moller B, Lindblom BO, Olovsson M. Expression of the vascular endothelial growth factors B and C and their receptors in human endometrium during the menstrual cycle. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 817-24.
15. Malik S, Day K, Perrault I, Charnock D. Reduced levels of VEGF-A and MMP-2 and MMP-9 activity and increased TNF in menstrual endometrium and effluent in women with menorrhagia. *Hum Reprod* 2006; 21: 2158-66.
16. Livingston M, Fraser I. Mechanisms of abnormal uterine bleeding. *Hum Reprod Update* 2002; 81: 60-7.
17. Fraser I, Critchley H, Munro M. Abnormal uterine bleeding: Getting our terminology straight. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007; 19: 591-5.
18. Bryan S. Abnormal vaginal bleeding. *Emerg Med* 2003; 15: 215-8.
19. Ely JW, Kennedy CM, Clark E, Bowdler NC. Abnormal uterine bleeding: A management algorithm. *J Am Board Fam Med* 2006; 19: 590-62.

20. Dogra V, Paspulati RM, Bhatt S. First trimester bleeding evaluation. *Ultrasound Quart* 2005; 21: 69-85.
21. Iwasa T, Matsuzaki T, Murakami M, Shimizu F. Reproducibility of luteinizing hormone hypersecretion in different phases of the menstrual cycle in polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol Res* 2009; 35: 514-9.
22. Gorrindo T, Lu Y, Pincus S, Riley A, Simon J, Singer B. Lifelong menstrual histories are typically erratic and trending: A taxonomy. *Menopause* 2007; 14: 74-88.
23. Albers JR, Hull SK, Wesley MA: Abnormal uterine bleeding. *Am Fam Phys* 2004; 69: 1915-26.
24. Minjarez DA. Abnormal bleeding in adolescents. *Semin Reprod Med* 2003; 21: 363-73.
25. Woo YL, White B, Corbally R, Byrne M, O'Connell N. von Willebrand's disease: An important cause of dysfunctional uterine bleeding. *Blood Coag Fibrinol* 2002; 13: 89-93.
26. Gould D. Menorrhagia: Causes, diagnosis and treatment options. *Nurs Stand* 2007; 21: 44-52.
27. Jain A, Santoro N. Endocrine mechanisms and management for abnormal bleeding due to perimenopausal changes. *Clin Obstet Gynecol* 2005; 48: 295-311.
28. Killbourn CL, Richards CS. Abnormal uterine bleeding. Diagnostic considerations, management options. *Postgrad Med* 2001; 109: 147-50.
29. Brand A, Fitzroy V. Diagnosis of endometrial cancer in women with abnormal vaginal bleeding. *Journal SOGC* 2000; 86: 1-3.
30. Gambrell RD. Strategies to reduce the incidence of endometrial cancer in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 117: 1196-204.

31. Crum CP, Hornstein MD, Nucci MR. Herting and beyond: a systematic and practical approach to the endometrial biopsy. *Adv Anat Pathol* 2003; 10: 301-18.
32. Slaughter CR, Schewe EJ. Evaluation of biopsy of the endometrium by the Novak suction curette. *Am J Obstet Gynecol* 1962; 83: 1302-5.
33. Eddowes HA, Read MD, Codling BW. Pipelle: A more acceptable technique for outpatient endometrial biopsy. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97: 961-2.
34. Elsandabesse D, Greenwood P. The performance of Pipelle endometrial sampling in a dedicated postmenopausal bleeding clinic. *J Obstet Gynaecol* 2005; 25: 32-4.
35. Wagaarachchi PT, Sirisena J. Efficiency of Pipelle device in sampling endometrium. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 793-5.
36. Madari S, Al-Shabibi N, Palampros P, Papadimitriou A, Magos A. A randomised trial comparing the H Pipelle with the standard Pipelle for endometrial sampling at no-touch (vaginoscopic) hysteroscopy *BJOG* 2009; 116: 32-7.
37. Rodrigez GC, Yaqub N, King ME. A comparison of the Pipelle device and the Vabra aspirator as measured by endometrial denudation in hysterectomy specimens: The Pipelle device samples significantly less of the endometrial surface than the Vabra aspirator. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 55-9.
38. Bakour SH, Khan KS, Gupta JK. Controlled analysis of factors associated with insufficient sample on outpatient endometrial biopsy. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107: 1312-4.
39. Naim N, Mahdy ZA, Ahmed S, Rashid S. The Vabra aspirator versus the Pipelle device for outpatient endometrial sampling. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2007; 47: 132-6.
40. Dogan E, Celiloglu M, Sariham E. Anesthetic effect of intrauterine lidocaine plus naproxen sodium in endometrial biopsy. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 347-51.

41. Guney M, Oral B, Mungan T. Intrauterine lidocaine plus buccal Misoprostol in the endometrial biopsy. *Int J Gynaecol Obstet* 2007; 97: 125-8.
42. Kondo T, Tabata Y, Koduka K, Nishiura K, Tanida T. What is the best method of detecting endometrial cancer in outpatients? –endometrial sampling, suction curettage, endometrial cytology. *Cytopathology* 2008; 19: 28-33.
43. Tabata Y, Yamawaki T, Ida M. Clinical value of dilatation and curettage for abnormal uterine bleeding. *Arch Gynecol Obstet* 2001; 264: 174-6.
44. Barnhart KT, Gracia CR, Reindl B. Usfulness of Pipelle endometrial biopsy in the diagnosis of women at risk for ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 41-3.
45. Dijkhuizen FP, Mol BW, Brolmann HA, Heintz AP. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia: a meta-analysis. *Cancer* 2000; 89: 1765-72.
46. Trimble CL, Kanderer J, Zaino R. Concurrent endometrial carcinoma in women with biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 2006; 106: 812-9.
47. Murray MJ, Meyer W, Zaino R. A critical analysis of the accuracy, reproducibility and clinical utility of histologic endometrial dating in fertile women. *Fertil Steril* 2004; 81: 1333-43
48. Lessey BA. The role of the endometrium during embryo implantation. *Hum Reprod* 2000; 15: 39-50.
49. Siverberg S. The Endometrium. Pathologic Principles and Pitfalls. *Arch Pathol Lab Med* 2007; 131: 372-82.
50. Mazur NT. Endometrial hyperplasia/adenocarcinoma: A conventional approach. *Ann Diagn Pathol* 2005; 9: 174-81.
51. Nogales F, Butirica C. La biopsia endometrial aspiratoria (BEA) en diversos tratamientos hormonales de la menopausia. *Rev Esp Patol* 2006; 39: 3-10.

52. Dreisler E, Sorensen SS, Ibsen PH, Lose G. Prevalence of endometrial polyps and abnormal uterine bleeding in a Danish population aged 20-74 years. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33: 102-8.
53. Savelli L, De Iaco P, Santini D, Rosati F, Ghi T. Histopathologic features and risk factors for benignity, hyperplasia, and cancer in endometrial polyps. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 927-31.
54. Shutter J, Wright TC. Prevalence of underlying adenocarcinoma in women with atypical endometrial hyperplasia. *Int J Gynecol Pathol* 2005; 24: 313-8.
55. Kendall BS, Ronett BM, Isacson C. Reproducibility of the diagnosis of endometrial hyperplasia, atypical hyperplasia and well-differentiated carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 1012-9.
56. Tinelli R, Tinelli FG, Cicinelli MD, Malvasi A, Tinelli A. The role of hysteroscopy with eye-directed biopsy in postmenopausal women with uterine bleeding and endometrial atrophy. *Menopause* 2008; 15: 737-42.
57. Lane BF, Wong-You-Cheong J. Imaging of Endometrial Pathology. *Clin Obstet Gynecol* 2009; 52: 57-72.
58. Salem S, Wilson SR. Gynecologic ultrasound. En: Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW, eds. *Diagnostic Ultrasound*. 3a ed. St Louis, Mo: Elsevier Mosby; 2005: 527-50.
59. Manfredi R, Gui B, Maresca G. Endometrial cancer: Magnetic Resonance Imaging. *Abdom Imaging* 2005; 30: 626-36.