



Universidad Nacional Autónoma de México



Facultad de Medicina

Ginecología y obstetricia

Hospital General de México O.D.

**SANGRADO POSMENOPÁUSICO, CORRELACIÓN SONOGRÁFICA-
HISTOPATOLÓGICA DEL 1 DE ENERO DEL 2008 AL 30 DE JUNIO DEL 2010
EN EL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.**

TESIS QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA
EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA PRESENTA:

Dra. Mónica Torres Aguilera

ASESOR DE TESIS

Dr. Manuel Francisco Borges Ibáñez

México, D. F, julio del 2010



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.

HOJA DE FIRMAS DE AUTORIZACIÓN

DR. ANTONIO GUERRERO HERNANDEZ
JEFE DE SERVICIO DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO

DRA. ROCIO GUERRERO BUSTOS
JEFA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO DE POSGRADO

DR. MANUEL FRANCISCO BORGES IBÁÑEZ
TUTOR DE TESIS

DRA. MONICA TORRES AGUILERA
AUTOR DE TESIS

AGRADECIMIENTOS

A Dios, porque manifiesta su grandeza y su presencia en cada momento.

A mi mamá por haberme mostrado la fortaleza de un corazón de guerrero y haberme alentado en vida a seguir superándome y ser siempre la mejor, gracias por tu amor infinito, te amo.

A mi papá, por los cimientos, por tu apoyo, por haberme dado las bases de esta carrera y enseñarme la nobleza de tu corazón.

A mi novio, Alejandro Ordoñez Rueda, gracias por acompañarme en esta etapa de mi vida, por haber iniciado un camino juntos, y por ser un pilar fundamental para mi, por tu amor sincero e incondicional.

A mis hermanos, Ma. Edith, Cristina, Chucho y Mati por demostrarme, cada quien a su manera el cariño y brindarme su apoyo en los momentos difíciles.

A mis sobrinos, Vale, Michelle y Giovannito por recordarme con su mirada la inocencia del alma y llenarme de alegría y paz.

A mi guardia, Chivis, Leo, Flor, Susana, Sandra, Diana, Jonathan, Ale e Iván por compartir todas esas horas de trabajo y porque de cada uno de ustedes me llevo un recuerdo imborrable de esta maravillosa experiencia.

A todos mis médicos de base del Hospital General de México, Hospital General de Cuernavaca y de Jojutla por transmitirme sus conocimientos, su amplia experiencia y por darme las armas para iniciar una nueva etapa.

A mis compañeros residentes de cuarto año, More, Ana Laura, Alejandro, Michelle, Isrra, Victor y Reyna por coincidir en el momento y lugar indicado.

Al Dr. Borges, por haberme brindado el apoyo para la realización de esta tesis.

A todos los que contribuyeron en mi formación profesional, personal y espiritual, Y por supuesto al servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital General de México por ser una excelente escuela y porque me sentiré orgullosa de decir que soy egresada de esta institución.

CONTENIDO

LISTA DE TABLAS, CUADROS, FIGURAS Y GRÁFICOS	IV
AGRADECIMIENTOS	V
RESUMEN	VI
INTRODUCCIÓN	<u>1</u>
ANTECEDENTES	1
MARCO TEÓRICO	1
JUSTIFICACIÓN	33
OBJETIVOS	33
OBJETIVO GENERAL	33
OBJETIVO ESPECÍFICO	33
HIPÓTESIS	33
MATERIAL Y MÉTODOS	<u>34</u>
TIPO DE ESTUDIO	
POBLACIÓN Y TAMAÑO DE LA MUESTRA	
CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN	
RECOLECCIÓN DE DATOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS	
RESULTADOS	<u>35</u>
DISCUSIÓN	<u>41</u>
CONCLUSIONES	<u>42</u>
REFERENCIAS	<u>43</u>

LISTA DE CUADROS

<i>Cuadro 1 correlación de la morfología endometrial y el ciclo menstrual.....</i>	<i>4</i>
<i>Cuadro 2 factores de riesgo para adenocarcinoma endometrial.....</i>	<i>24</i>

LISTA DE TABLAS

<i>Tabla 1 correlación entre el diagnóstico histopatológico y el grosor endometrial.....</i>	<i>39</i>
--	-----------

LISTA DE FIGURAS

<i>Figura 1 ciclo endometrial.....</i>	<i>6</i>
<i>Figura 2 endometrio de la menopausia.....</i>	<i>7</i>
<i>Figura 3 esteroidogénesis.....</i>	<i>11</i>
<i>figura 4 hiperplasia endometrial simple.....</i>	<i>27</i>
<i>Figura 5 hiperplasia endometrial compleja.....</i>	<i>28</i>
<i>Figura 6 hiperplasia endometrial atípica.....</i>	<i>29</i>

LISTA DE GRÁFICOS

<i>Gráfico 1 edad de las pacientes estudiadas.....</i>	<i>37</i>
<i>Gráfico 2 edad de la menopausias.....</i>	<i>37</i>
<i>Gráfico 3 tiempo transcurrido entre la menopausia y el sangrado posmenopáusico.....</i>	<i>38</i>
<i>Gráfico 4 resultados histopatológicos.....</i>	<i>38</i>
<i>Gráfico 5 correlación entre el grosor endometrial y el diagnóstico histopatológico.....</i>	<i>39</i>
<i>Gráfico 6 pacientes con enfermedades crónicas degenerativas.....</i>	<i>40</i>

RESUMEN

ANTECEDENTES

El sangrado posmenopáusico se define como un sangrado vaginal en una mujer menopáusica después de un año del cese de la menstruación. Puede ocurrir en una de cada 10 mujeres mayores de 55 años, constituye el 5% de las consultas ginecológicas.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

No se conoce la correlación entre el resultado de biopsias de endometrio y grosor endometrial por ultrasonido en las mujeres que acuden a consulta por sangrado posmenopáusico en el Hospital General de México.

OBJETIVO

Conocer la causa del sangrado posmenopáusico en las mujeres sometidas a biopsia endometrial y conocer su correlación con el grosor endometrial

HIPÓTESIS

¿Cuál es el diagnóstico histopatológico de las biopsias de endometrio y su relación con el grosor endometrial en mujeres con sangrado posmenopáusico?

METODOLOGÍA

Se realiza un estudio descriptivo, retrospectivo y transversal de pacientes que acudieron a consulta de ginecología en el Hospital General de México por sangrado posmenopáusico y a las cuales se les realizó toma de biopsia y ultrasonido endovaginal, del periodo comprendido del 1 de enero del 2008 al 30 de junio del 2010.

RESULTADOS

Se revisaron un total de 120 expedientes, excluyendo 30. De las 90 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión se encontró como la causa mas frecuente del sangrado posmenopausico el adenocarcinoma de endometrio con un total de 21 (23.3%),

Palabras clave:

Endometrio, biopsia de endometrio, grosor endometrial, sangrado posmenopáusico.

INTRODUCCIÓN

ANTECEDENTES

El sangrado posmenopáusico se define como un sangrado vaginal en una mujer menopáusica después de un año del cese de la menstruación. Puede ocurrir en una de cada 10 mujeres mayores de 55 años, es el 5% de las consultas ginecológicas.

De todas las causas, el diagnóstico diferencial mas importante son las neoplasias malignas del tracto genital. Todas las mujeres que se presentan con sangrado posmenopáusico deben de ser evaluadas, la evaluación incluye dilatación y curetaje de endometrio, biopsia endometrial, ultrasonido e histeroscopia.

El cáncer de endometrio es el mas común en la esfera ginecológica en países industrializados como Estados Unidos, en nuestro país según el registro histopatológico de neoplasias en el año 2000 se registraron 1583 nuevos casos. A pesar de que el diagnóstico temprano de esta enfermedad se favorece por su manifestación clínica común y en ocasiones única, es el sangrado genital en la posmenopausia en mujeres con antecedentes de poca paridad, tendencia a la obesidad y a diabetes mellitus, existe evidencia documentada que en instituciones como el Hospital General de México entre 1966 y 1993 hubo un mayor porcentaje de pacientes que acudía en etapas avanzadas de la enfermedad al registrado en otras instituciones(9).

MARCO TEÓRICO

La menopausia es el cese de la función endocrinológica del ovario y clínicamente se identifica como la suspensión durante un año de las menstruaciones. En México, la edad promedio en que se llega a la menopausia son 48 años. Posterior a la menopausia, cualquier hemorragia uterina debe considerarse anormal y estudiarse de manera inmediata, porque 1 de cada 8 pacientes tendrá cáncer de endometrio.

Existe otro gran número de condiciones patológicas o iatrogénicas que sobrevienen en esta etapa de la vida y que pueden originar hemorragia uterina anormal: pólipos endometriales, miomas, hiperplasia endometrial, terapia hormonal de reemplazo. También existen afecciones extrauterinas que pueden confundir el diagnóstico de hemorragia uterina anormal, como la atrofia vaginal, las hemorroides, la cistitis, etc. (12).

El endometrio y el miometrio, ambos de origen mesodérmico, resultan de la fusión de los conductos de Müller a la 8va-9a semana postovulación. Hasta la 20va. semana, el endometrio se compone de una sola capa de epitelio cilíndrico apoyado en una pared de estroma fibroso. Luego, el epitelio superficial se invagina dentro del estroma para formar estructuras glandulares. En el momento del nacimiento, el epitelio superficial y las glándulas están bordeados por un epitelio cúbico sin signos de proliferación ni de

secreción. Este endometrio, parecido al de la menopausia o al que se observa después de una castración, permanece idéntico durante todo el período prepuberal. (8)

El endometrio es la mucosa que tapiza la cavidad uterina. En la actualidad se le considera como un órgano regulado hormonalmente que sufre unos cambios periódicos que son la base del ciclo menstrual propio de los seres humanos y primates superiores. Estos cambios van a servir para su preparación en la adquisición del estado receptivo imprescindible para la implantación embrionaria y el desarrollo de la gestación. (19)

Durante el período reproductivo, el endometrio experimenta modificaciones morfológicas y fisiológicas: crecimiento, diferenciación secretoria y, en ausencia de fecundación, menstruación y regeneración. La proliferación, la diferenciación y la menstruación afectan principalmente a los dos tercios superiores de la mucosa, es decir, a su parte funcional. La regeneración de la mucosa se produce a partir de su tercio inferior o parte basal, donde las modificaciones morfológicas son mínimas. Estas modificaciones cíclicas crean un ambiente adecuado para la nidación. Después de la menopausia, la ausencia de estrógenos hace que el endometrio involucre progresivamente hasta alcanzar su forma atrófica. (8)

ANATOMIA

El endometrio humano se encuentra constituido por un compartimiento epitelial, uno estromal y otro vascular con la existencia de una población de células inmunes residentes. Todo ello se encuentra situado en dos regiones denominadas funcional y basal. La primera se transforma y regenera cada mes, mientras que la basal permanece y constituye la base para regenerar cíclicamente el endometrio. (19)

Compartimiento epitelial

El epitelio endometrial (EE) constituye una monocapa de células cuboidales polarizadas que tapizan el interior de la cavidad uterina y está constituida por un componente luminal y otro glandular. Actúa como barrera para proporcionar protección contra patógenos y debe permitir regular la implantación del embrión. Está regulado por las hormonas esteroideas ováricas, en respuesta a los estrógenos desarrolla unas microvellosidades largas y unas cortas uniones estrechas. El EE glandular forma las glándulas endometriales propiamente dichas que durante la fase secretora temprana proliferan formando glándulas largas y convolutas que van aumentando a medida que la fase secretora avanza.(19)

Compartimiento estromal

El estroma endometrial es un tejido conectivo compuesto por células y matriz extracelular. El tipo celular que compone mayoritariamente el estroma es el fibroblasto y está implicado en la remodelación de la matriz extracelular a lo largo del ciclo menstrual, principalmente en la fase lútea mediante el proceso de decidualización (serie de cambios morfológicos, bioquímicos y génicos de los fibroblastos en respuesta a la exposición a los

estrógenos y progesterona). La decidualización comienza a partir del día 6 a 7 después de la aparición de la progesterona. (19)

Compartimiento vascular

La arquitectura vascular intrauterina está compuesta por una intrincada red que comienza en el miometrio. Las arterias uterinas forman las arterias arcuatas, las cuales dan lugar a las arterias radiales, que al atravesar el espesor del miometrio, llegan a la unión endometrio-miometrio donde se diferencian en arterias basales, las cuales a su vez forman una red anastomótica de donde salen las arterias espirales, que son terminales y mantienen la capa basal. La ramificación de las arterias espirales ocurre en la capa funcional. Cada arteriola espiral da suministro a un área de superficie endometrial de aproximadamente 4 a 8 mm². (19)

La angiogénesis es el proceso de formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de la vascularización existente. Hay tres estados en los que se produce angiogénesis en el endometrio: durante la menstruación para la reparación del lecho vascular, durante el rápido crecimiento endometrial en la fase proliferativa y durante la fase secretora cuando las arterias espirales muestran un crecimiento significativo. (19)

Ciclo endometrial

Las modificaciones morfológicas y fisiológicas del endometrio dependen de la secreción cíclica de estrógenos y de progesterona por el ovario. Basándose en el aspecto histológico del endometrio, se puede afirmar la normalidad funcional del eje hipotálamo-hipofisario-ovárico y confirmar que una mujer infértil ha ovulado (**Fig. 1**). Los estrógenos cumplen una función importante en la proliferación de las células del endometrio, pero no ejercen ese mismo efecto sobre células endometriales en cultivo (**cuadro 1**). Cabe inferir que la acción mitogénica de los estrógenos podría ejercerse de manera parácrina por mediación de factores de crecimiento, como el factor de crecimiento epidérmico, el factor de crecimiento para la insulina I y II y el factor de crecimiento transformante que se detecta en el endometrio por inmunohistoquímica.(19)

Fase proliferativa

La fase proliferativa, correspondiente a los 14 primeros días del ciclo, está regida por los estrógenos. Las modificaciones histológicas que la caracterizan no permiten identificar con precisión el día del ciclo y no dependen de la ovulación. Estroma, glándulas y vasos proliferan a lo largo de toda esta fase hasta culminar en torno al 10.º día del ciclo, provocando un incremento del volumen de la mucosa endometrial. Aumentan el número de mitosis y la síntesis de ácido desoxirribonucleico (ADN) y de ácido ribonucleico (ARN) citoplásmico (**cuadro 1**), según se demuestra por un aumento del marcado de la intensidad de la radiotimidina y una disminución de la fase de síntesis del ADN.(18)

A nivel ultraestructural, la fase proliferativa supone un aumento de los ribosomas, las mitocondrias, el aparato de Golgi y los lisosomas primarios en las glándulas y en los fibroblastos. Estas organelas participan en la síntesis y el almacenamiento de la matriz proteica y de enzimas como la lactato deshidrogenasa, la hexocinasa, la piruvatocinasa y la glucosa-6-fosfatasa, que durante el período postovulatorio intervienen en el metabolismo de los hidratos de carbono.(18)

Fase del ciclo menstrual	Morfología	
	Glándulas	Estroma
Fase proliferativa	Mitosis Glándulas rectilíneas Núcleos pseudoestratificados	Mitosis Células redondas poco diferenciadas
Fase secretoria precoz (días 16.º-19.º)	Vacuolas de glucógeno sub y supranucleares Cadena nucleolar	Células redondas poco diferenciadas
Fase intermedia (días 20.º-23.º)	Glándulas convolutas Secreción luminal y citoplásmica apocrina	Edema Arterias espiraladas Prededucidualización alrededor de las arterias espiraladas
Fase tardía (días 24.º-27.º)	Secreción citoplásmica apocrina	Arterias espiraladas Prededucidualización difusa Infiltrado linfocítico incipiente
Fase menstrual	Ruptura de las glándulas	Agregados de células estromales Trombosis vasculares Infiltrado leucocítico y linfocítico

Cuadro I. Correlación de la morfología durante el ciclo menstrual..
Histología y fisiología del endometrio normal 2006 Elsevier Masson

Fase secretoria

La fase secretoria empieza después de la ovulación y dura del 14.º al 28.º día del ciclo. Está regida por la progesterona, que ejerce una acción antiestrogénica de dos maneras:

- inhibiendo la síntesis de los receptores de estrógenos, con lo que se dejan de sintetizar los receptores de progesterona (**cuadro 1**). Por tanto, los receptores epiteliales de estrógenos y de progesterona disminuyen claramente en el epitelio después de la ovulación
- sintetizando en la glándulas la 17 β -hidroxideshidrogenasa, que convierte el estradiol en estrona. Ésta tiene escasa afinidad por los receptores de estrógenos. (18)

Fase menstrual

La aparición de una fase menstrual confirma que se ha producido la ovulación. Gracias a que la fase lútea tiene una duración constante, se puede predecir la fecha de la ovulación. La menstruación resulta de un proceso de autodigestión enzimática y necrosis isquémica en el que intervienen las prostaglandinas. En la primera parte de la fase secretoria, las fosfatasa ácidas y las enzimas líticas permanecen confinadas dentro de los lisosomas.

La progesterona estabiliza las membranas lisosómicas (**cuadro 1**). Durante la segunda parte de la fase secretoria, se altera la integridad de las membranas lisosómicas, y las enzimas se descargan en la sustancia citoplásmica y en los espacios intercelulares.(18)

El tejido menstrual está constituido por células estromales agregadas en forma de mórulas, glándulas rotas y un fondo hemorrágico e inflamatorio. La menstruación se detiene por la vasoconstricción de las arterias de la parte basal de la mucosa desnuda, así como de las arterias radiales y arqueadas del miometrio.(18)

Fase regenerativa

La fase regenerativa, que corresponde a los primeros días de la fase proliferativa, empieza en el momento de la menstruación. El ADN sólo se sintetiza 2 o 3 días después de haber quedado al desnudo la parte funcional. Las células del estroma de la parte basal de la mucosa proliferan para sustituir el endometrio descamado y luego forman parte de la mucosa. Esta síntesis se asocia a una regeneración del epitelio, con proliferación de las glándulas a partir de la parte basal y del epitelio superficial de la parte peritubárica e ístmica.(18)

Se deduce que los estrógenos, por un mecanismo parácrino, podrían favorecer el crecimiento del epitelio superficial y de las glándulas a partir del estroma. Desde el 5.º día del ciclo aumenta el nivel sérico de estradiol, induciendo la proliferación de la mucosa endometrial por medio de los receptores que aparecen en el núcleo de las glándulas y del estroma.(18)

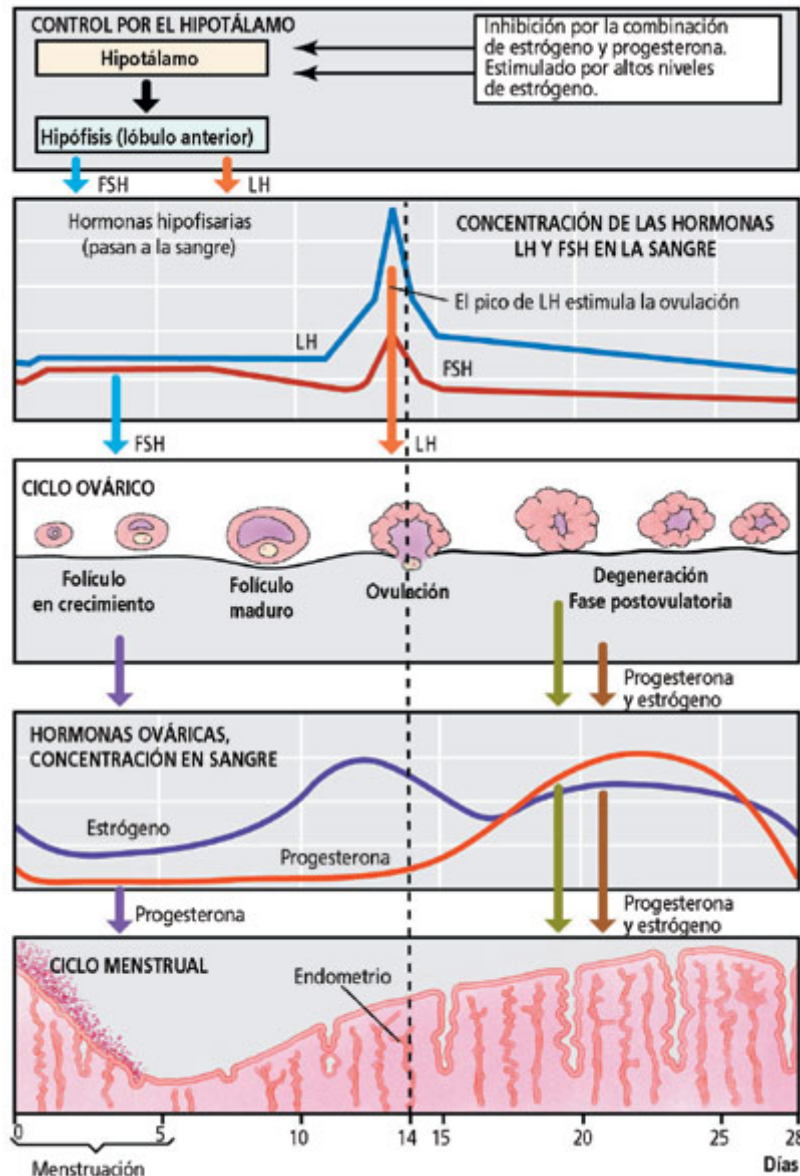


Fig. 1. Ciclo endometrial

<http://www.dowfi.com/foro/debates-y-discusiones/1910-la-mestruacion-y-su-ciclo.html>

Endometrio de la menopausia

Al no haber estrógenos endógenos ni exógenos, el endometrio se vuelve progresivamente inactivo y luego atrófico. El endometrio inactivo mantiene el espesor de un endometrio en fase proliferativa, pero ya no muestra signos morfológicos de proliferación. Sus glándulas, comparables a las de la fase proliferativa, tienden sin embargo a disponerse paralelamente a la superficie del epitelio en lugar de hacerlo de forma perpendicular, y ya no contienen mitosis (**Fig. 2**). El estroma se vuelve más compacto, sin una separación nítida entre las partes funcional y basal. Persiste la síntesis del ADN y de los receptores de los estrógenos, por lo que, en presencia de estrógenos

exógenos, el endometrio puede regenerarse y sintetizar receptores de la progesterona. A su vez, ésta puede inducir una transformación secretoria que comprende una decidualización del estroma. En ausencia de progesterona, una estimulación estrogénica exógena puede inducir una hiperplasia que regresa por efecto de la progesterona.(18)

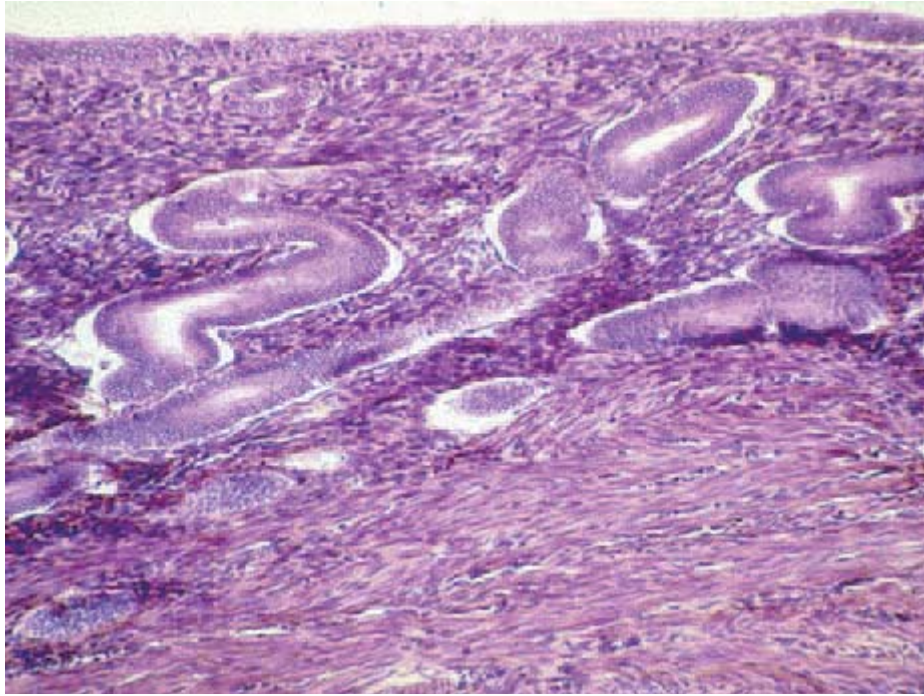


Fig. 2. Las glándulas del endometrio inactivo son paralelas a la superficie y no contienen mitosis. Aumento $\times 25$. Coloración con hematoxilina y eosina. Histología y fisiología del endometrio normal 2006 Elsevier Masson

CLIMATERIO

Se presentan varias definiciones relativas a climaterio y menopausia. Climaterio proviene del griego *climater* (peldaños o escalones de escalera) y connota una transición gradual con cambios psicológicos y biológicos". Es el lapso que comprende el tránsito de la mujer del estado productivo y fértil a la etapa marcada por la declinación de la función ovárica. El climaterio comprende tres décadas: de los 35 a 45 años es el climaterio temprano, de los 46 a los 55 años abarca la pre y la postmenopausia y de los 56 a los 65 es el climaterio tardío.(20)

La perimenopausia es el periodo que comprende unos cuantos años antes y después de la menopausia, pudiendo presentarse en el mismo anomalías menstruales, síntomas vasomotores y atrofia genital.

La premenopausia comprende los años anteriores y próximos a la menopausia.

La postmenopausia abarca los años posteriores y cercanos a la fecha en que definitivamente cesan las menstruaciones (50-54). La postmenopausia temprana abarca

de cero a cuatro años después de la menopausia y la tardía es de cinco años en adelante. Siempre se debe utilizar este término cuando se refiere a hechos desarrollados después de la menopausia.

La menopausia se refiere al momento de la amenorrea completa y final. El término menopausia se aplica al último periodo menstrual, el cual ocurre usualmente después de algunos años de iniciado el climaterio.(20)

PATOFISIOLOGÍA DEL CLIMATERIO

Numerosas variaciones del sangrado menstrual se presentan antes de la menopausia; esta irregularidad abarca la periodicidad, la abundancia y la duración de los sangrados. La causa del inconstante y cambiante sangrado uterino se debe a las perturbaciones en el eje hipotálamo-pituitaria-ovario.

Los cambios endocrinológicos principian en los años anteriores al cese de las menstruaciones. Existe un cambio brusco que se inicia aproximadamente 22 años después de la menarquia. La variación de los ciclos en la mujer de más de 30 años es su característica más frecuente. No sólo se altera el modelo del ciclo menstrual si no también declina la frecuencia de los ciclos ovulatorios.

A medida que se acerca la menopausia, aparece un número de cambios biológicos. A esta fase previa a la menopausia se le denomina "periodo de transición menopáusica o perimenopausia". Los niveles estrogénicos en mujeres de más de 40 años son menores que las que no alcanzan esta edad. El aumento de la FSH que se observa en las mujeres mayores, con ciclos menstruales o sin ellos, significa la disminución del estímulo ovárico ocasionada por la disminución de los folículos, hecho que se toma como un índice clínico de insuficiencia ovárica. Se requiere en estos casos de una acción diez veces mayor de la FSH que la que es suficiente en la juventud, alcanzando cifras de más de 50 mU/ml. Los niveles máximos de FSH y LH se conservan hasta dos o tres años después de la menopausia con subsecuente declinación posterior a niveles menores. Varios años antes de la menopausia se observan niveles altos de FSH, no así de LH cuyo aumento es bastante posterior; esta diferencia, hasta de diez años, se produce debido a que las células que secretan la FSH son más sensibles a la baja de estradiol. Cuando la cantidad de folículos es pequeña se origina disminución considerable del estradiol ovárico con el consecuente aumento de la FSH, cuya finalidad es provocar el crecimiento folicular y el aumento de estradiol; con esta hiperestimulación se produce una fase preovulatoria corta con acelerada maduración folicular y ovulación temprana, así como una fase lútea normal; pero si la respuesta estrogénica del ovario es muy pobre al estímulo de la FSH, la acción de esta gonadotropina proseguirá conjuntamente con el poco estradiol existente, se prolongará la fase folicular y se logrará después de algún tiempo el aumento de la LH y la ovulación.(20)

Cuando a pesar del aumento de FSH la cantidad de estradiol es mínima o nula, no se logrará el aumento de la LH, ni la ovulación, ni la menstruación. Si este déficit hormonal no puede corregirse se establecerá la ausencia menstrual definitiva o sea la menopausia.

La secreción de progesterona es normal en los ciclos cortos no así en los largos, en los que su cuantía es variable y generalmente baja. Al no desarrollarse el cuerpo lúteo se presentan anomalías en el sangrado menstrual. Después de iniciada la menopausia, los niveles de progesterona son semejantes a los que se observan en la fase folicular de los ciclos. Cuando los ciclos se hacen más irregulares y la función del cuerpo lúteo no se presenta en absoluto, los estrógenos pueden originar hiperplasia endometrial con o sin hemorragia, así como cambios potenciales neoplásicos en este tejido, situación que debe tomarse muy en consideración. (20)

Antes de la menopausia los ovarios producen 17 β -estradiol (E2) en una cifra controlada de 60 a 600 μ /24h y existen en circulación de 80 a 400 ng/l; después de la menopausia la producción de E2 desciende a 20 μ /24h y los niveles circulatorios bajan a menos de 30 ng/l. Muy pequeña cantidad proviene de estrona (E1). La estrona fluctúa en el ciclo ovárico entre 40 a 200 ng/l y en la menopausia se conserva en los 30 a 60 ng/l debido a la transformación de la androstenediona; la relación de E2 y E1 se invierte, la estrona predomina sobre el estradiol. El sulfato de estrona es el estrógeno más abundante en la postmenopausia teniendo una concentración de 178 ng/l. La estrona proviene principalmente de la conversión de la androstenediona y este proceso se realiza en la proporción de 1.5% a 2.8%. La aromatización se ha demostrado en el tejido adiposo, hígado, riñones, cerebro y adrenales (Logcope et al 1978). Una poca cantidad es producida por el ovario postmenopáusico (Chang y Judd 1981). La estrona no se une a SHBG. Su acción como activador del receptor celular estrogénico es menor que la del estradiol. (20)

ESTEROIDOGENESIS

El colesterol que se ingiere en la alimentación sirve para la síntesis de los esteroides; inicialmente se deriva en pregnenolona y de este compuesto se originan estrógenos, andrógenos, mineralcorticoides y glucocorticoides. Para que esta función se realice es necesario que existan enzimas y sustratos especiales en las células tanto del ovario como de las glándulas adrenales y que además sean estimuladas por las gonadotropinas hipofisiarias en forma precisa y adecuada. (20)

Tanto el colesterol como sus derivados esteroides tienen un esqueleto básico compuesto por 4 anillos internos y 27 carbonos. El colesterol es transportado en el plasma sanguíneo por grandes moléculas llamadas lipoproteínas. De las cinco clases de lipoproteínas: quilomicrones, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL) y lipoproteínas de alta densidad (HDL), la que preferentemente transporta el colesterol y lo conduce a las células que específicamente sintetizan los esteroides es la LDL. Estas células ováricas y adrenales tienen gran afinidad por la LDL. (20). De acuerdo con las características múltiples que tengan los órganos se derivará el modelo de esteroide que se produzca. Teniendo el ovario actividad de 17-hidroxilasa su producción será de esteroides sexuales, en cambio la zona glomerular de la glándula adrenal generará y secretará

mineralcorticoides, como la aldosterona, dado que tiene 21-hidroxilasa y 11-hidroxilasa.

Los esteroides sexuales circulan en el torrente circulatorio unidos a proteínas transportadoras. Las globulinas transportadoras de hormonas sexuales (SHBG) son betaglobulinas con peso molecular cerca de 80 a 90 mil y son las que principalmente mueven el estradiol y la testosterona. La progesterona se transporta por otras proteínas sintetizadas en el hígado llamadas transportadoras de corticosteroides (CBG); adicionalmente se pueden unir menos firmemente con albúmina. (20) Sólo un pequeño porcentaje de hormonas circulantes son libres y biológicamente activas; las que se encuentran unidas a la SHBG son inactivas. Es la pequeña fracción libre la que tiene mayor acción, pero se admite que el complejo formado por la globulina transportadora y la hormona tienen una acción específica en la entrada de las células blanco. (20)

Los lípidos solos son muy poco solubles en el plasma y tienen que circular acoplados a varias proteínas. Las apolipoproteínas son las transportadoras de los lípidos, aumentan su solubilidad, también modulan las enzimas responsables del metabolismo de las lipoproteínas y estimulan al receptor de las células. Los productos resultantes de la unión de los lípidos y las apolipoproteínas se denominan lipoproteínas. Las LDL son las portadoras que transportan más colesterol y las HDL inducen la disminución de las LDL y mejoran el pronóstico de riesgo cardiovascular. Las HDL2 y las HDL3 al parecer mejoran este pronóstico. No todas las apolipoproteínas contienen todas las lipoproteínas pero todas las lipoproteínas contienen colesterol, triglicéridos y fosfolípidos. La estructura de las moléculas lipoproteicas tienen en su centro triglicéridos y colesterol no esterificado y en la capa externa se encuentran proteínas, fosfolípidos y colesterol no esterificado; los elementos situados en el centro son menos solubles en agua que los que están en la superficie. Las células del estroma ovárico, procedentes de la capa teca de los folículos en desarrollo responden al estímulo de las gonadotropinas, principalmente a la LH produciendo andrógenos, siendo los más importantes la androstenodiona y la testosterona. La dihidroepiandrosterona (DHEA) y el acetato también se elaboran en el ovario; sin embargo la mayor producción de estas hormonas se efectúa en la corteza adrenal. Después de su producción, los andrógenos se difunden en un segundo compartimento ovárico, la granulosa, donde son convertidos por aromatización en estrógenos, especialmente en estradiol. La aromatización es favorecida por la FSH, lográndose la producción de estrógenos los cuales a su vez impulsan la acción de la FSH sobre la granulosa. La teca y la granulosa ovárica se entrelazan coordinando la actividad esteroideogénica, cuya finalidad es la inducción del crecimiento de los folículos y la obtención en forma cíclica de la ovulación.

La inhibina así como los otros dos péptidos ováricos activina y follistatina también toman parte en esta interrelación hormonal. La primera se origina en la granulosa como consecuencia de la acción de la FSH y es secretada en el líquido folicular y en las venas ováricas. El efecto más importante de la inhibina es inhibir la secreción de FSH por la hipófisis. (20)

Los andrógenos que son secretados en mayor cantidad por la corteza adulta adrenal son la DHEA y el sulfato de DHEA, así como la androstenodiona. La síntesis de estos andrógenos disminuye con la edad. La conversión de los cetosteroides urinarios en androstenodiona y testosterona sólo se realiza en cantidades no significativas. Aunque la DHEA y la DHEAS son las más abundantes, su acción no es muy clara y potente. Sus niveles circulatorios pueden servir como marcadores de envejecimiento hormonal. Durante la premenopausia la androstenodiona presenta un nivel circulatorio de 1500 mg/l y en la postmenopausia desciende a 800 mg/l. La cantidad de androstenodiona producida por los ovarios y las adrenales es casi igual en la premenopausia, situación que cambia en la postmenopausia, en la cual solamente el 20% es de origen ovárico. La cantidad de androstenodiona circulante, de procedencia adrenal, tiene una variación circadiana con un pico de secreción en las horas de la mañana y depende de la estimulación por la hormona adrenocorticotropa (ACTH); la androstenodiona originada en el estroma ovárico fluctúa de acuerdo al ciclo menstrual y a la influencia de las gonadotropinas. Por conversión periférica la androstenodiona da lugar a testosterona y también a estrona (**Fig. 3**). Esta conversión se realiza en el hígado, en las grasas, en los músculos, en la piel y en la sangre, debido a que cuentan con la enzima 17-hidroxiesteroid-dihidrogenasa. Sólo en muy poca cantidad la testosterona proviene de la DHEA. (20)

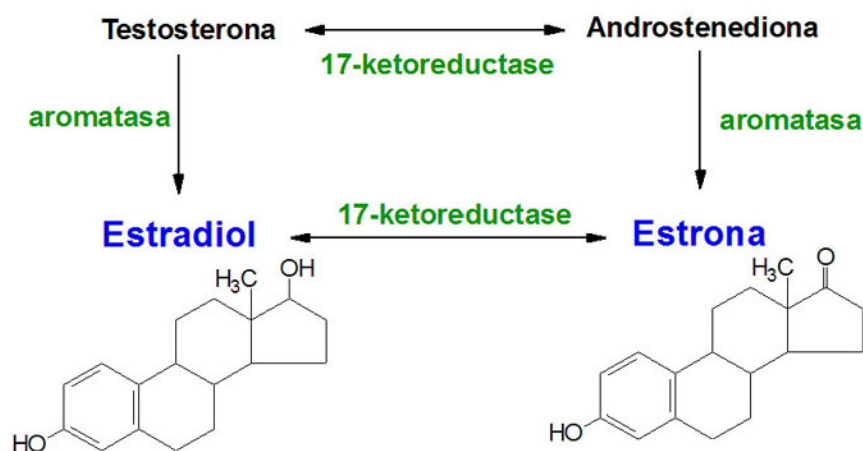


Fig. 3. Esteroidogénesis

La testosterona puede ser aromatizada y convertirse en estrona, un débil estrógeno que posteriormente se deriva a estradiol, que es un estrógeno potente. La androstenodiona mediante la aromatización puede también elaborar estrona; este proceso ocurre en el tejido adiposo, los músculos, en la piel, en el riñón, en el hígado y adrenales (Longcope 1978) (**fig.3**). El 2.4%-2.8% de la androstenodiona que se produce en el día se convierte en estrona, cantidad que significa la tercera parte de la producción diaria de estrona. Este proceso de aromatización se relaciona directamente con el peso de la mujer y la cantidad de tejido adiposo; esto explica los altos niveles estrogénicos de

las obesas. Esta condición también puede ser influenciada por la disminución de la SHBG, con lo que resulta un incremento de los estrógenos libres, los cuales pueden influir en la respuesta del tejido adiposo y en la etiología del cáncer endometrial. Los estrógenos tienen influencia positiva en el hígado para la producción de SHBG y los andrógenos inhiben esta acción.

Los niveles de SHBG son importantes para el control de la relación estrógeno-andrógenos. Los estrógenos, los progestágenos y los andrógenos se conjugan con el ácido glucorónico y con el ácido sulfúrico en el hígado perdiendo su actividad hormonal y son excretados por vía biliar y por el sistema urinario. Los niveles de testosterona, androstenediona y estrógenos se mantienen relativamente constantes en la menopausia.

HIPOTÁLAMO-HIPÓFISIS-OVARIO

Los estudios han mostrado que las funciones declinan a medida que la edad avanza. Generalmente esta anomalía es debida a la falta de coordinación de los diferentes órganos, pudiéndose afirmar que a mayor complejidad habrá mayor probabilidad de irregularidades.(20)

El sistema reproductor femenino requiere de un control en el tiempo de señales reguladoras para iniciar y sostener sus funciones cíclicas normales. El sistema reproductivo funcionalmente depende de la interacción de señales nerviosas y endocrinas. Cualquier trastorno cuantitativo o cualitativo de la acción de los diferentes órganos va a tener serias consecuencias en la totalidad del sistema reproductor.

Hipotálamo

Las células productoras de GnRH se encuentran principalmente en dos grupos: el primero en la porción lateral del núcleo arcuato y en el área periventricular adyacente y el segundo en el área preóptica medial (MPOA) y en los núcleos de las estrías intersticiales. Estas células de forma fusiforme y de 20 micras de diámetro, tienen un núcleo excéntrico y un axón simple; la proyección axial de las células es difícil de definir ya que siguen un curso difuso. Algunas terminaciones de la MPOA alcanzan la eminencia media, pero otras terminan en la lámina terminal del órgano *vasculosum* (OVLT) que está más cerca y que también contiene el sistema de circulación porta.

La secreción de las neuronas productoras de GnRH depende de la acción de neuronas peptidérgicas y monoaminérgicas que hacen contacto por conexiones axosomáticas, axodendríticas y axoaxónicas. De su actividad resulta la producción intracelular de vesículas de 75 a 90 nm de diámetro conteniendo GnRH, las cuales pasarán a la circulación porta a través de las terminales. Otra forma de entrar a la circulación es a través de células llamadas tanicitos que se encuentran en el infundíbulo del tercer ventrículo y que tienen terminales en el mismo y además las otras terminaciones van a la eminencia media y de ahí pasan a la circulación. (20)

Esta segunda ruta no tiene el valor de la primera y es secundaria en el transporte axoplásmico de la GnRH. La biosíntesis de la GnRH requiere transcripción y traslación del mensajero RNA, el cual necesita transportarse a la terminal nerviosa del axón para ser procesado, almacenado y eventualmente liberado. La salida de GnRH a la circulación porta se efectúa en forma pulsátil e intermitente, sobrepuesta a una secreción básica continua de menor cuantía. Es posible que la acción esterogénica determine esta actividad, pero no está bien establecida. En la fase folicular del ciclo las pulsaciones se efectúan cada 1-2 horas y aumentan de amplitud y frecuencia hasta llegar a la fase lútea, en que se reducen a cada 4 horas, probablemente por la acción de la progesterona. La progesterona puede tener acción sobre las neuronas del cerebro en forma directa (anestésica) o bien por intermedio de las neuronas productoras de opiáceos péptidos.

Los opiáceos endógenos modulan la frecuencia de la secreción de GnRH. Las encefalinas fueron las primeras endorfinas aisladas (Huges 1975); posteriormente se han aislado nuevas endorfinas a las que se les ha designado con el nombre de alfa, gamma, delta y beta, las cuales tienen actividad opiácea (Guillmin 1976). Las células productoras de encefalina están distribuidas ampliamente en el sistema nervioso central incluyendo el hipotálamo. Existe gran concentración de beta-endorfina en el núcleo arcuato del hipotálamo y en la pituitaria. También se encuentran terminales nerviosas conteniendo encefalinas en el sistema nervioso central, incluyendo la capa externa de la eminencia media; dado su vasto reparto tienen un gran potencial para hacer posible la interacción entre los péptidos opiáceos y las neuronas GnRH. Numerosos estudios han demostrado el papel importante que tienen estos péptidos opiáceos endógenos en el control de la secreción de GnRH y sus consecuencias sobre la producción de gonadotropinas, especialmente en relación con la fase lútea y la pubertad. La acción inhibitoria de los péptidos opiáceos ocurre en las neuronas GnRH del hipotálamo (Wilkes y Yen 1981) y su acción es mediada por la amígdala (Lakosky y Gebhart 1981).

La hipófisis responde correctamente a las estimulaciones cuando éstas se realizan en una frecuencia estrecha, pero si existe variación en las señales, esto influye en las características de la secreción de LH y FSH. La reducción de la secreción de GnRH en la fase lútea es importante ya que permite el reposo de los folículos ováricos y permite una buena relación de FSH y de LH para un nuevo desarrollo folicular. Los neurotransmisores monoaminérgicos del cerebro controlan la magnitud de la actividad neuronal de GnRH y por ello regulan la cantidad de la secreción de la misma. La noradrenalina facilita la actividad de la GnRH en el cuerpo celular e inhibe la acción de los neurotransmisores que afectan a las neuronas productoras de GnRH. Durante la fase preovulatoria, paralela al aumento de LH, hay incremento de noradrenalina. La dopamina es un neurotransmisor inhibitorio que actúa en las terminaciones nerviosas de las neuronas GnRH impidiendo su actividad. Las neuronas productoras de dopamina son autorreguladoras importantes de las neuronas GnRH. La serotonina también es un inhibidor neurotransmisor actuando sobre las células GnRH en el núcleo arcuato, pero su

principal papel no está establecido aún.(20)

Hipófisis

El número de receptores de gonadotropinas en la hipófisis aumenta con la actividad de las células productoras de GnRH y de la magnitud de la secreción de las mismas. La acción de los estrógenos y la testosterona puede reducir y eliminar esta acción. Hay de 10 mil a 15 mil receptores de alta afinidad. Las células receptoras están esparcidas en el lóbulo anterior de la pituitaria y ellas son las productoras de FSH y LH. Estas hormonas son glicoproteínas compuestas por dos cadenas de polipéptidos a los que se les unen varios aminoácidos entre los cuales está el ácido siálico. Este ácido tiene importancia en el catabolismo de estas y otras glicoproteínas en el hígado. La vida promedio de la FSH en la circulación es de 4 horas teniendo 5% de ácido siálico y la de la LH es de sólo 20 minutos con 2% de ácido siálico. El número de receptores en la hipófisis se incrementa en la fase preovulatoria. La GnRH actúa sobre el receptor situado en la membrana celular y forma el complejo GnRH-receptor que es el que actúa (Coon 1981); la activación celular principia con la integración del complejo receptor-esteroide en la membrana, aún antes de que el complejo entre a la célula. La interacción de GnRH con el receptor formando el complejo receptor-GnRH se efectúa en 20 minutos y en 30 minutos este complejo es introducido a la célula (Hazom 1980) y la secuencia aminoácida se efectúa en el retículo rugoso del citoplasma. En el aparato de Golgi se juntan las microvesículas de FSH y LH y ahí permanecen hasta que son llevadas por un sistema de microtubos/filamentos hasta cerca de la membrana celular, donde salen por exocitosis (Lambert 1976). Cuando previamente existen estas microvesículas de LH y FSH pueden salir al exterior inmediatamente que el receptor de membrana tiene interacción con GnRH. Cuando se forma el complejo GnRH-receptor se promueve un paso rápido del calcio del fluido extracelular al interior de la célula a través de los canales específicos del calcio; en la célula el calcio se une a la calmodulina y este compuesto va a actuar sobre los microtubos/filamentos para facilitar el transporte de LH y de FSH hacia el exterior de las células. Además, la acción de la GnRH va a incrementar una nueva síntesis de gonadotropinas en el retículo rugoso del endoplasma y en esta forma se puede almacenar gonadotropinas que serán secretadas cuando esté indicado. Aunque la respuesta de la hipófisis para aumentar LH y FSH está determinada por la acción de la GnRH también pueden influir en su producción la concentración de hormonas esteroideas circulantes. Niveles altos de estrógenos inhiben la producción de FSH por la pituitaria, denominándose este hecho "efecto negativo" y es originado por su acción sobre el hipotálamo en su parte basal medial y también sobre el complejo de la pituitaria (Blake 1974).

Teniendo tanto el hipotálamo como la pituitaria receptores estrogénicos, no se conoce en qué sitio la acción de los estrógenos sea mayor. Cuando la entrada de estrógenos produce aumento de la LH es debido a que también se conservan niveles altos de GnRH; ésta es la "acción positiva" de los estrógenos en la retroalimentación. El

complejo calcio-calmodulina activa importantes enzimas celulares como adenil-ciclasa, fosfatasa-cinasa y adenosina-trifosfatasa, que permiten sugerir que el calcio tiene acción indirecta en la síntesis de las proteínas.

En la fase inicial folicular existe al principio una cantidad baja de GnRH con una frecuencia pulsátil de 1-2 horas. La relación de FSH y LH es alta. La pulsación de LH existe pero es de baja amplitud. Los folículos se activan y producen 17beta-estradiol y al sexto día hay un folículo predominante. Durante la fase media folicular continúa el pulso de GnRH dando lugar al almacenamiento de gonadotropinas. El estradiol principia a aumentar así como también la pulsación de LH. La relación de FSH y LH disminuye. Al llegar la fase folicular tardía el folículo continúa madurando produciendo mayor cantidad de estradiol, aumento que se acelera los cuatro días anteriores a un incremento marcado de las gonadotropinas, las cuales después de sintetizadas son almacenadas en las células receptoras de la hipófisis. Durante los dos días siguientes el estradiol continúa ascendiendo a su máximo y empieza a declinar; al llegar este momento los pulsos de GnRH transitoriamente se incrementan y actuando sobre las células hipofisarias producen una secreción intensa de gonadotropinas que culmina en un día o dos con la ovulación y la formación del cuerpo lúteo. La inhibina ovárica aumenta paralelamente con el estradiol y en niveles altos llega a la mitad del ciclo. Finalmente en la fase lútea se observa disminución del número de pulsaciones de LH aunque su magnitud se conserva. La cantidad de estradiol disminuye rápidamente. La cantidad de inhibina se conserva en niveles medios durante los primeros días y después desciende conjuntamente con la cantidad de LH.(20)

Muy probablemente la producción de progesterona por el cuerpo lúteo aumenta la actividad opioide dando lugar a la disminución de la actividad de las gonadotropinas. Dos días antes de la menstruación se origina un descenso de la progesterona así como también de los estrógenos permitiendo el desprendimiento por necrosis vascular de la capa funcional del endometrio. Un día antes de la menstruación la FSH y la LH se incrementan para poder iniciar un nuevo ciclo. La acción de la FSH sigue estando bajo el control de la inhibina y la acción subsecuente del cuerpo lúteo también es impedida por esta hormona (Stouffer y Hudghen 1980). La producción en el hipotálamo de GnRH continúa dentro de los límites de la secreción básica continua (Vande Wiele 1970). Indudablemente la falla en la secreción hormonal de los ovarios contribuye significativamente a la atrofia generalizada de los órganos estimulados por estas hormonas. Los órganos sexuales son los primeros que sufren este cambio estructural atrófico el cual es más acentuado cuando avanza la edad. Estos cambios endocrinos resultan en parte por disminución del número de folículos ováricos que se observa en las mujeres cerca de la menopausia. Los cambios ováricos van a producir una serie de alteraciones del eje constituido por el hipotálamo, la hipófisis y el propio ovario. (20)

Ovarios

A las seis semanas de iniciada la gestación, las células germinales se diferencian en oogonias alcanzando la cifra de 6 a 7 millones, comprendiendo los dos ovarios. Estas

oogonias se convierten en oocitos primarios los cuales entran en la profase de la primera división meiótica y en esta condición se detienen a los siete meses de la vida fetal; en esta calidad permanecen hasta llegar a la pubertad en que se reinicia la meiosis. Una rápida depresión de atrofia de los oocitos se inicia a las 15 semanas de gestación intrauterina; se estima que al nacimiento el número de óvulos es de 1 a 2 millones.

Durante el periodo embrionario las oogonias se recubren de células provenientes del epitelio celómico constituyéndose a las diez semanas en folículos primarios y en esta fase evolutiva llegan al nacimiento fetal. Los oocitos que no se transforman en folículos primarios se atrofian y reabsorben. Este fenómeno atrófico continúa hasta la menopausia. Se calcula que en la pubertad el número de folículos es entre 300 mil y 380 mil, a los 25 años son 60 mil y a los 40 sólo llegan a 8 mil. Entre los 48 a 51 años de edad los folículos ováricos prácticamente han desaparecido y el potencial esteroideogénico del ovario ha terminado. Pueden quedar algunos folículos residuales después de terminadas las menstruaciones, pero pierden sus cualidades y no responden al efecto de las gonadotropinas. Los ovarios que en la edad adulta tienen de 3 a 4 cm de longitud por 1.5 a 2.5 cm de ancho, disminuyen progresivamente de tamaño hasta reducirse aproximadamente a 2.5 cm de largo por 1 cm de ancho, teniendo un aspecto enjuto y atrófico en su superficie arrugada. Esta reducción de su tamaño se debe principalmente a la merma de la corteza, pero el estroma medular y la zona intersticial se conservan y a veces pueden aumentar. En la postmenopausia se producen modificaciones estructurales y funcionales del sistema vascular que nutre y drena el ovario; es notorio el marcado engrosamiento de la capa íntima de la pared de las arterias ováricas. Con el microscopio electrónico se observa que las células endoteliales que cubren la superficie interna de las arterias de los ovarios premenopáusicos tienen una apariencia fresca y activa con bordes regulares; en contraste, la superficie de las arterias postmenopáusicas está cubierta por placas de las cuales protruye una sustancia parecida a la fibrina que se adhiere al endotelio. En los estudios físico-mecánicos efectuados en estos vasos, se encuentra que en la respuesta a los vasorrelajantes, observada en las curvas de concentración acumulada y de relajación, existe una diferencia entre las arterias pre y postmenopáusicas, existiendo en las primeras un efecto mayor. Tanto en la porción cortical como en la medular de los ovarios el número, tamaño y el lumen de las arteriolas es mayor en los premenopáusicos que en los postmenopáusicos. Un mayor número de fibras colágenas se encuentra alrededor de las arteriolas en la postmenopausia. En el ovario premenopáusico la lámina elástica interna de las paredes de la arteriola puede dibujarse con ligeras irregularidades pero sin interrupciones; en cambio en los ovarios postmenopáusicos se aprecian cambios degenerativos avanzados. Las arteriolas de la médula en los ovarios premenopáusicos mantienen la estructura del endotelio y la capa basal con ligera degeneración y una cantidad de fibras colágenas en la matriz intercelular que está obviamente incrementada; en los ovarios postmenopáusicos se encuentra atrofia endotelial, capa basal hipertrofiada, disminución de las células de los músculos lisos y marcado incremento de las fibras colágenas. Los vasos de la corteza de los ovarios en la premenopausia están llenos de células rojas y las fibras colágenas regularmente

proliferan a su alrededor; en las arteriolas de ovarios postmenopáusicos se observa atrofia con formación de vacuolas y solamente se observa alrededor de los vasos algunas células del estroma. Los cambios degenerativos del sistema vascular de los ovarios seguramente tienen influencia negativa sobre sus funciones endocrinas y reproductivas.

El ovario no va a producir cantidades significativas de estrógenos después de la ausencia de los folículos funcionales. Sin embargo, su poder esteroidogénico no está completamente perdido, dado que produce importantes cantidades de compuestos androgénicos C 19, principalmente androstenodiona y testosterona. Mucha de la producción estrogénica postmenopáusica o de una mujer histerectomizada se debe a la conversión periférica en grasas, músculos y otros sitios, de estas prehormonas en estrógenos. Judd et al, han demostrado en forma concluyente que el ovario en la postmenopausia continúa produciendo andrógenos, habiendo encontrado mayor cantidad de androstenodiona y testosterona en las venas ováricas y en la sangre periférica; en efecto, la diferencia es de 15 veces más para la testosterona y de 5 veces más para la androstenodiona.

Proporcionalmente a sus niveles en la premenopausia, en la postmenopausia existe mayor cantidad de andrógenos que de estrógenos, debido a que estos últimos tienen un descenso desmedido; en cambio los primeros sólo bajan ligeramente. La función de la granulosa ovárica disminuye notablemente en la postmenopausia. Para contrarrestar esta pasividad en la falla de la producción de estradiol los niveles de gonadotropina aumentan.

La disminución de la inhibina de la granulosa en el climaterio temprano también contribuye al aumento de la FSH antes del de la LH. Pero a pesar de estos impulsos de las gonadotropinas el ovario disminuido y cansado no puede responder y su granulosa es incapaz de sintetizar estradiol. El estroma del ovario es más resistente que la zona granulosa del mismo a los cambios originados por la postmenopausia, lo cual determina que la producción de androstenodiona y testosterona continúe en respuesta a las gonadotropinas elevadas durante los primeros años de la postmenopausia. Años más tarde, también el estroma se atrofia y los niveles androgénicos ováricos descienden. Es evidente que la cantidad de androstenodiona que secreta el ovario después de la menopausia es menor que la que se produce en la premenopausia (Speroff); en cambio, el ovario en la postmenopausia produce mayor cantidad de testosterona. El ligero descenso de la testosterona sérica resulta de la disminución en la secreción de androstenodiona y su pobre conversión periférica en testosterona, así como en estrona (EI).

El ovario es la fuente directa o indirecta, aproximadamente, de la mitad de la testosterona circulante y de un 20 a 30% de la androstenodiona en la mujer postmenopáusica (Chang y Judd 1981). Los niveles de estrona después de la menopausia son superiores a los de estradiol, siendo de 30 a 60 ng/l. (20)

La androstenodiona se convierte en estrona en 1.2% antes de la menopausia y después, en la postmenopausia, es de 2.4%, siendo de 45 µg/24 h (Citi y McDonald). El nivel de estradiol después de la menopausia es de 10-20 ng/l, siendo su principal fuente la conversión periférica de estrona. La cantidad de estrona es de 30-70 ng/l, cifra que es superior a la del estradiol. La cantidad de estradiol es de 12 mg/24 h derivado la mayor parte de la conversión de androstenodiona. Los estrógenos descienden en la perimenopausia más que los andrógenos (Hammond).(20)

En el climaterio avanzado hay una declinación gradual y marcada de FSH y LH. La relación de FSH a LH es mayor de 1, hecho que no se observa en la premenopausia; la cantidad de LH en la postmenopausia es de 93.8 ± 5.4 mUI/ml y la de FSH es de 132.4 ± 5.6 mU/ml (Skaglin 1976). La secreción de estas dos hormonas se hace en forma pulsátil cada 10 a 20 minutos, siendo más rápidas que en el ciclo de una mujer joven (Odel 1976). La rapidez de la frecuencia pulsátil se origina por la disminución de la retroalimentación negativa de los estrógenos sobre el hipotálamo y la pituitaria. Las mujeres de más de 40 años tienen mayor respuesta que las jóvenes.

Entre los 46 y 51 años se sigue presentando el aumento de FSH con permanencia de LH normal. En el envejecimiento se puede encontrar frecuentemente que la cifra de FSH es mayor que la de LH, posiblemente por ser más sensible la primera o bien por existir problemas en el hipotálamo. En la menopausia, por ser más dinámica la hipófisis a la acción de GnRH, hay una mejor respuesta de las gonadotropinas. (20)

ASPECTO ECOGRÁFICO DEL ENDOMETRIO

El endometrio presenta un aspecto ecográfico diferente durante las distintas etapas del ciclo ovulatorio. Dichos cambios ultrasonográficos se correlacionan con los cambios histológicos madurativos y nos sirven para identificar la etapa del ciclo menstrual así como para identificar aquellos casos de desarrollo endometrial inadecuado.(1)

Fase menstrual: abarca los primeros 5 días del ciclo y se caracteriza por la presencia de un tejido de escaso grosor correspondiente a la capa basal, por lo general no suele exceder los 2 a 3 mm. **Fase proliferativa:** esta fase se determina por el crecimiento del endometrio a expensas de la capa esponjosa. Se produce un crecimiento glandular y un acúmulo de la sustancia fundamental del estroma. Ambos elementos son los causantes de que el endometrio crezca a razón de 0.5mm diarios en esta etapa hasta alcanzar el máximo espesor en torno al momento periovulatorio, en el que alcanza de 8 a 14 mm incluyendo la medición de las dos capas endometriales. Ecográficamente observamos el patrón trilaminar en el cual aparecen tres líneas hiperecogénicas correspondientes a las dos capas basales, su correspondiente interfase con el endometrio, a la interfase entre ambas hojas y entre ambas dos capas hipoecogénicas que corresponden a la capa funcional o esponjosa del endometrio. **Fase secretora:** el espesor endometrial se mantiene estable durante la fase lútea.(1)

SANGRADO POSMENOPÁUSICO

La organización mundial de la salud (OMS) define a la menopausia natural como el cese permanente de la menstruación resultado de la pérdida de la actividad folicular del ovario, la menopausia natural ocurre después de un año de amenorrea sin una causa patológica o psicológica.(11)

El sangrado posmenopáusico se define como un sangrado vaginal en una mujer menopáusica después de un año del cese de la menstruación. Puede ocurrir en una de cada 10 mujeres mayores de 55 años, es el 5% de las consultas ginecológicas.(10)

De todas las causas, el diagnóstico diferencial mas importante son las neoplasias malignas del tracto genital. Todas las mujeres que se presentan con sangrado posmenopáusico deben ser evaluadas, la evaluación incluye dilatación y curetaje de endometrio, biopsia endometrial, ultrasonido e histeroscopia.

La biopsia endometrial es el procedimiento diagnostico de elección para determinar si hay patología endometrial, tiene una sensibilidad del 99.6% y una especificidad del 98% para diagnóstico.

El ultrasonido endovaginal puede realizarse si no se puede tomar la biopsia de endometrio, un grosor endometrial menor de 6 mm puede asociarse con una condición benigna del endometrio, se ha reportado una sensibilidad del 92% y una especificidad del 81%, la técnica con infusión de solución salina seguida de ultrasonido (sonohisterografía) también puede identificar pólipos endometriales.

El cáncer de endometrio es el mas común en la esfera ginecológica en países industrializados como Estados Unidos, en nuestro país según el registro histopatológico de neoplasias en el año 2000 se registraron 1583 nuevos casos. A pesar de que el diagnóstico temprano de esta enfermedad se favorece por su manifestación clínica común y en ocasiones única, es el sangrado genital en la posmenopausia en mujeres con antecedentes de poca paridad, tendencia a la obesidad y a diabetes mellitus, existe evidencia documentada que en instituciones como el Hospital General de México entre 1966 y 1993 hubo un mayor porcentaje de pacientes que acudía en etapas avanzadas de la enfermedad al registrado en otras instituciones. La frecuencia de esta enfermedad, según el registro histopatológico de neoplasias en México solo se ve superada por el cáncer de cuello uterino, mama y ovario.

La Ecografía transvaginal (ETV): Es un método de diagnóstico no invasivo, que puede realizarse en forma ambulatoria y rápida, poco molesto para la mujer y carente de riesgo, y que permite el estudio del endometrio y medir su grosor. Los transductores transvaginales emiten sonido a alta frecuencia (7-9 Mhz), lo que otorga mejor resolución espacial que la proporcionada por transductores de baja frecuencia, con los que se realiza en la ecografía transbdominal. Puede utilizarse como primer método exploratorio de estudio ante una mujer posmenopáusica sintomática, o asintomática, debido a que el

aumento del grosor endometrial en ausencia de estímulo hormonal, es uno de los parámetros más fiables para establecer un diagnóstico de sospecha de lesión. En pacientes *posmenopáusicas asintomáticas*, un espesor de endometrio inferior a 4 mm, se relaciona con ausencia de enfermedad endometrial.

Histeroscopia: Su realización puede ser de forma ambulatoria, con escasa o nula dilatación cervical, y con o sin anestesia local. Para lograr una visualización adecuada de la superficie endometrial, se utiliza CO₂ para la distensión de la cavidad uterina. Existe una correlación entre las imágenes observadas con el histeroscopio y el sustrato histológico endometrial. La sensibilidad para lesiones endometriales oscila entre el 87-100% y la especificidad entre el 88-96%.

HIPERPLASIA ENDOMETRIAL

Definición

Se define como hiperplasia endometrial como una proliferación anormal de las glándulas endometriales. Las mujeres con hiperplasia endometrial tienen un riesgo elevado de cáncer endometrial, la incidencia de hiperplasia endometrial está relacionada a la exposición de estrógenos endógenos y exógenos. Se clasifica como simple o compleja con o sin atipias, la hiperplasia simple revierte espontáneamente y raramente progresa a cáncer endometrial, la hiperplasia compleja y con atipias es más común que progrese a cáncer.(2)

La hiperplasia endometrial es un crecimiento anormal del volumen endometrial como consecuencia de un incremento en la cantidad del tejido glandular acompañado de diferentes grados y combinación de alteraciones arquitecturales, que algunas veces incluye cambios citológicos atípicos.

La hiperplasia endometrial es una entidad clínica importante, porque a mediano plazo y si se asocia a atipia celular podría progresar hacia carcinoma endometrial debido a la exposición de altos niveles de estrógenos endógenos y bajos niveles de progesterona.

Clínicamente cursa con sangrado uterino anormal y excesiva pérdida sanguínea, lo que indica estado de infertilidad por anovulación la cual puede precederla o coexistir con ella.

El ciclo menstrual normal es el reflejo del balance adecuado entre los estrógenos y la progesterona. Los estrógenos producen proliferación endometrial y la progesterona da sostén al estroma y actúa como antiestrógeno para evitar una proliferación excesiva, así regula la altura del endometrio.

La hiperplasia endometrial es un diagnóstico histológico caracterizado por un sobrecrecimiento de las glándulas con o sin proliferación del estroma. Un tercio del carcinoma endometrial es precedido por hiperplasia de endometrio, el diagnóstico definitivo se realiza con biopsia, el ultrasonido no distingue entre hiperplasia y carcinoma, se considera hiperplasia endometrial cuando por ultrasonido el endometrio mide más de 10 mm de grosor, debido a que la hiperplasia endometrial no tiene una apariencia específica cualquier anormalidad amerita biopsia si hay sospecha clínica de malignidad.(5)

Clasificación

Se cree que la hiperplasia endometrial incrementa el riesgo de cáncer endometrial, es una enfermedad común y comprende un amplio espectro de cambios histológicos desde la simple agregación de las glándulas proliferativas hasta el extremo de cambios que son difíciles de distinguir de carcinoma, la clasificación actual introducida por Kurman et. al. en 1985 ha sido aceptada por la OMS, esta clasificación considera dos criterios (la complejidad glandular y la atipia nuclear), hay cuatro categorías diagnósticas de hiperplasia endometrial: simple, compleja, simple con atipia y compleja con atipia.(4)

Progresión a cáncer

Kurman et. al., ha descrito el riesgo de progresión de hiperplasia endometrial a cáncer endometrial de acuerdo al tipo de hiperplasia como sigue: hiperplasia simple 1%, hiperplasia compleja 3%, hiperplasia simple con atipia 8% e hiperplasia compleja con atipia de 29%. El porcentaje de regresión de la hiperplasia simple es de 80%, la hiperplasia compleja es de 80%, la hiperplasia simple con atipia es del 70% y de la hiperplasia compleja con atipia del 57%. El porcentaje de persistencia de la hiperplasia simple es del 19%, la compleja es del 17%, la hiperplasia simple con atipia es del 23% y de la hiperplasia compleja con atipia es del 14%. (6)

El tiempo medio de progresión de una hiperplasia sin atipia a carcinoma es alrededor de 10 años, mientras que la hiperplasia atípica solo precisa de una media de 4 años para progresar a carcinoma.

Incidencia

A pesar de que el cáncer de endometrio es el cáncer ginecológico más común en los Estados Unidos con una incidencia de 23.2 por 100,000 mujeres se conoce muy poco acerca de la incidencia de la hiperplasia endometrial. La hiperplasia endometrial no solo predispone al cáncer endometrial sino que también a menudo por la sintomatología y el sangrado requiere de una evaluación en los servicios de urgencias. La neoplasia endometrial se detecta usualmente investigando los síntomas de un sangrado uterino anormal. El diagnóstico de la hiperplasia endometrial se hace solo en mujeres que tienen muestras de endometrio. Pocos estudios han realizado biopsias de rutina en mujeres asintomáticas, los hallazgos en estos estudios sugieren que en las mujeres con patrones menstruales normales la prevalencia de hiperplasia simple y compleja es de 0 a 5% y la prevalencia de hiperplasia atípica o cáncer endometrial es de menos de 1%. En un estudio llevado a cabo se analizaron 63,688 muestras de endometrio de mujeres del grupo de salud en Washington, el estudio comprendió a mujeres de 18 años a 90 años. La incidencia en general de hiperplasia fue de 133/100,000 mujeres por año. La incidencia de hiperplasia simple fue de 58 por 100,000 mujeres al año, para hiperplasia compleja de 63/100,000 e hiperplasia atípica de 17/100,000 por año. La incidencia de hiperplasia simple y compleja fue mayor en mujeres de 50 a 54 años (142 y 212/100,000 mujeres año). La incidencia de hiperplasia atípica fue mayor en mujeres de 60 a 64 años (54/100,000).(3)

Etiología

Las causas más comunes de sangrado posmenopáusico son atrofia endometrial (60 a 80%), terapia de reemplazo hormonal con estrógenos (15 a 25%), pólipos endometriales (2 a 12%) e hiperplasia endometrial (5 a 10%). La mayoría de los factores de riesgo para carcinoma endometrial se relacionan con una exposición prolongada a los estrógenos sin oposición de la progesterona como en la obesidad, el síndrome de ovarios poliquísticos y la administración exógena de estrógenos.

El sangrado ocurre en 80 a 90% de las pacientes con cáncer endometrial y la prevalencia de las mujeres que presentan cáncer de endometrio se ha reportado hasta del 60%.⁽¹⁷⁾

En las pacientes obesas, la androstenedionase aromatiza en el tejido adiposo a estrona lo que lleva a un nivel elevado de dicho estrógeno circulante. Los estudios epidemiológicos han demostrado que las mujeres con 21 a 50 libras de sobrepeso tienen 3 veces más riesgo de padecer cáncer de endometrio y aquellas con sobrepeso mayor de 50 libras 10 veces más.

Entre las mujeres que usan terapia de reemplazo hormonal solo con estrógenos tienen de 4 a 8 veces más riesgo de desarrollar cáncer endometrial que las pacientes que usan terapia de reemplazo combinada. El tamoxifeno es un tratamiento efectivo para el cáncer de mama con respuesta hormonal pero está asociado de 2 a 7 veces más con el riesgo de cáncer endometrial, aproximadamente 40 a 50% de las pacientes que usan tamoxifeno desarrollan anomalías proliferativas del endometrio como pólipos o hiperplasia⁽¹³⁾.

Se ha establecido que la obesidad, la nuliparidad y la menopausia a los 52 años, aumentan 5 veces el riesgo para el desarrollo de la enfermedad. Un sobrepeso entre 10 y 25 kg eleva tres veces el riesgo y si es mayor de 25 kg se eleva 10 veces, la diabetes mellitus lo aumenta 2.8 veces, la menopausia después de los 52 años 2.4 veces y la nuliparidad comparada con el antecedente de 5 o más hijos, tres veces.

Las mujeres que se presentan con síndrome de ovarios poliquísticos tienen irregularidades menstruales, hirsutismo y obesidad, las secuelas a largo plazo de este síndrome incluyen infertilidad y riesgo elevado de adenocarcinoma y enfermedades cardiovasculares como la diabetes, dislipidemia e hipertensión sistólica. Se deben excluir otras enfermedades endocrinas como el síndrome de Cushing, hiperplasia suprarrenal congénita y tumores secretantes de andrógenos. En la perimenopausia como los folículos no alcanzan la ovulación cesa la función del cuerpo lúteo y con los niveles de estrógeno en menor concentración en comparación con los años reproductivos, pero sin oposición por la progesterona producen proliferación endometrial ⁽⁶⁾.

Las dietas ricas en grasas pueden influir en la aparición de cáncer de endometrio mejorando la absorción de los estrógenos en el circuito enterohepático manteniendo las concentraciones mas elevadas y permanentes.

El cáncer de endometrio es la cuarta causa mas común de cáncer en la mujer. De acuerdo a la agencia internacional de investigación en cáncer, en el 2005 se diagnosticaron 199,000 mujeres en el mundo y 50,000 mujeres murieron por dicha enfermedad. La exposición a niveles elevados de estrógenos sin oposición de la progesterona juega un papel importante en el desarrollo de cáncer endometrial, se han asociado algunos factores para el desarrollo de cáncer endometrial como lo son la terapia de reemplazo hormonal con estrógenos, la obesidad y la nuliparidad ya que se elevan los niveles circulantes de estrógenos. Se ha sugerido que el tabaquismo da un efecto antiestrogénico debido a la reducción de peso, una edad mas temprana de la menopausia y alteración del metabolismo hormonal (14)

En mujeres estériles el riesgo es dos veces superior que en las multíparas, esto se relaciona con anovulación crónica, síndrome de ovarios poliquísticos o tumores de ovario secretores de estrógeno pudiendo llevar hasta un 30% de adenocarcinoma de endometrio y 45% de hiperplasias endometriales, la menarca temprana, la menopausia tardía y la nuliparidad son otros factores de riesgo debido a la exposición prolongada a estrógenos.

El embarazo confiere protección para carcinoma de endometrio por la interrupción de la estimulación estrogénica continua del endometrio.

La incidencia de cáncer de endometrio en mujeres diagnosticadas de pólipo de endometrio es de aproximadamente 1.5%, con mayor frecuencia en mujeres menopáusicas. Debemos extirpar todos los pólipos diagnosticados por histeroscopia ya que ni las características del pólipo (inclusiones de mucina, vascularización atípica, las anomalías de superficie, el número ni el tamaño) pueden predecir la malignidad del pólipo. En mujeres con metrorragia menopáusica casi el 4% de los pólipos extirpados son cáncer. En mujeres menopáusicas asintomáticas la posibilidad de encontrar un cáncer sobre pólipo, ocurre en el 0.52% de las polipectomías histeroscópicas. (9)

Cuadro 2. Factores de riesgo para adenocarcinoma endometrial

Factor	Riesgo relativo
Estimulación estrogénica crónica	
Terapia de reemplazo con estrógenos	2-12
Menarca temprana/ Menopausia tardía	1.6- 4
Nuliparidad	2-3
Aspectos demográficos	
Raza caucásica	2
Estrato socioeconómico alto	1.5
Historia familiar de cáncer endometrial	2
Enfermedades asociadas	
Diabetes mellitus	3
Obesidad	2-4
Enf. Vesicular	2.7
Hipertensión	1.5
Radioterapia pélvica previa	8

From Burke T, Eifel P, Muggia F. Cancers of the uterine body. In: DeVita V, Hellman S, Rosenberg S, editors. Cancer: principles and practice of oncology. 6th edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2001.

Diagnóstico

Tradicionalmente la dilatación y el curetaje eran las primeras medidas para evaluar el endometrio, el uso de la cánula de Pipelle ha simplificado la evaluación, la sensibilidad para detectar cáncer endometrial con cánula de Pipelle es de 99% en mujeres posmenopáusicas y de 91% en mujeres premenopáusicas. Se ha utilizado la ultrasonografía para evaluar el grosor endometrial en mujeres posmenopáusicas, un grosor de menos de 4 mm tiene un valor predictivo negativo de 100% para cáncer endometrial por lo que no se requiere de biopsia endometrial. La histerosonografía se ha usado como segundo paso para evaluar el sangrado anormal, se usa particularmente cuando el ultrasonido sugiere una lesión focal o cuando la biopsia no es diagnóstica. Se requiere de una histeroscopia con toma de biopsia si se detecta una lesión focal. (7)

El curetaje endometrial es más consistente con las piezas de histerectomía en las hiperplasias simples, en casos de hiperplasia compleja con atipia el curetaje parece sobreestimar la patología real. La tasa de consistencia entre el curetaje y las piezas de histerectomía fue de solo 45%. (10)

La medición del grosor endometrial por medio del ultrasonido endovaginal es un método no invasivo que ha mostrado mucha utilidad en la evaluación del sangrado posmenopáusico, el riesgo de cáncer de endometrio cuando el grosor endometrial es de menos de 5 mm es bajo. El ultrasonido transvaginal con doppler color permite la valoración de la vascularización endometrial y uterina, permite evaluar la velocidad de

flujo de los vasos uterinos, endometriales y miometriales. El engrosamiento endometrial es una condición inespecífica que puede ser causada por varias condiciones como carcinoma, pólipos, hiperplasia, endometritis o atrofia. La aplicación del doppler al ultrasonido transvaginal permite valorar la vascularidad endometrial y uterina. Este método ha permitido discriminar entre enfermedades benignas y malignas así como es útil para predecir el cáncer endometrial en mujeres con sangrado posmenopáusico.(11)

El ultrasonido endovaginal es de utilidad para evaluar la cavidad endometrial y poder determinar la causa del sangrado.

El transductor endovaginal es un transductor con una frecuencia mas alta (de 5 a 9 MHz) que la del ultrasonido abdominal (3 a 5 MHz) y el ultrasonido no debe pasar a través de otros tejidos antes de alcanzar las estructuras a valorar en la pelvis. Esta mayor frecuencia nos da una mayor resolución en la imagen y mejor visualización de las estructuras pélvicas y además con la adición de Doppler color se puede valorar el flujo sanguíneo normal y anormal.(16)

El ultrasonido para evaluar a las mujeres con sangrado posmenopausico debe ser preferentemente endovaginal y con vejiga vacia, se deben obtener imágenes en corte transversal y longitudinal incluyendo, fondo y porciones cornuales del endometrio. El engrosamiento endometrial debe ser medido en un corte sagital y la medición debe ser del la porcion mas gruesa del endometrio, en caso de haber fluido en la cavidad endometrial la medición debe ser la suma del grosor de las 2 capas de endometrio. Se puede realizar la histerosonografia en algunas pacientes, debe realizarse posterior al examen endovaginal e infundir 5 a 40 ml de solución salina en la cavidad uterina y por medio de usg endovaginal se obtienen imágenes transversas y longitudinales del utero. (17)

APARIENCIA NORMAL DEL ENDOMETRIO EN MUJERES POSMENOPAUSICAS

Durante la menopausia el endometrio consiste en una delgada capa basal, y la medicion del eco endometrial representa la aposición de las 2 capas basales. Se asume que el sangrado de las mujeres posmenopausicas con grosor endometrial menor de 4mm la causa puede ser la atrofia, en las mujeres posmenopausicas un grosor endometrial de 4 mm o menos disminuye 10 veces el riesgo de malignidad.(17)

HIPERPLASIA ENDOMETRIAL. La hiperplasia endometrial es un hallazgo histológico caracterizado por un sobrecrecimiento de las glándulas con o sin estroma, resultado de una prolongada estimulación estrogénica al endometrio, mas de un tercio de los carcinomas endometriales son precedidos de hiperplasia, se debe considerar la posibilidad cuando el endometrio mida mas de 10 mm pudiéndose excluir cuando mide menos de 6 mm, si la hiperplasia endometrial produce un engrosamiento asimétrico o irregular debe sospecharse de carcinoma.(17)

POLIPOS. Un pólipo endometrial es un sobrecrecimiento del endometrio que protruye hacia la caviudad uterina, los pólipos pueden ser únicos o multifocales, el pólipo en la

mujer posmenopausica requiere de biopsia. Los pólipos se observan mejor en la histerosonografia y el aspecto típico es una lesión polipoide bien circunscrita que es isoecoica al endometrio conservándose la unión endometrio-miometrio, los miomas, la hiperplasia endometrial y el carcinoma puede simular un pólipo sésil.(17)

MIOMAS. Los leiomiomas uterinos son neoplasias benignas de musculo liso incluidas en el miometrio, en las mujeres posmenopáusicas estas lesiones tienden a la regresión y es rara la degeneración maligna.(17)

CANCER ENDOMETRIAL. Es la causa mas común de las neoplasias malignas ginecológicas, y su detección usualmente es con biopsia y ultrasonido, el grosor endometrial de una mujer menopáusica no debe exceder los 5 mm.las mujeres que toman terapia de reemplazo hormonal o tamoxifeno pueden tener un grosor endometrial de 8 mm sin embargo el limite debe considerarse de 5 mm ya que estas mujeres están en mayor riesgo de desarrollar cáncer endometrial.(17)

TRATAMIENTO CON TAMOXIFENO. En las mujeres con cáncer de mama bajo tratamiento con tamoxifeno se puede alterar la apariencia ultrasonografica de endometrio ya que induce hiperplasia endometrial o pólipos los cuales se aprecian como tejido hiperecogénio o heterogéneo con múltiples espacios quísticos, en la mujer posmenopáusica en tratamiento con tamoxifeno, un engrosamiento endometrial de 6 mm puede considerarse normal.(17)

HISTEROSCOPIA

Su realización puede ser de forma ambulatoria con escasa o nula dilatación cervical y con o sin anestesia local, para lograr una visualización adecuada de la superficie endometrial, se utiliza CO2 para la distensión de la cavidad uterina. Existe una correlación entre las imágenes observadas con el histeroscopia y el sustrato histológico endometrial.

La sospecha de hiperplasia endometrial se basa en a) un incremento local o difuso del grosor endometrial, b) aspecto irregular de la superficie endometrial, c) proliferación en forma de balón o protrusión de quistes en la cavidad d) orificios glandulares dilatados de color amarillento, e) grandes vasos superficiales en la visión panorámica. Las imágenes mas frecuentes que se encuentran en la enfermedad maligna endometrial son: aumento del grosor endometrial, aumento de la vascularización, formaciones polipoides de tamaño variable, zonas necróticas de tamaño distinto y localización diferente, presencias de orificios glandulares e imágenes de apariencia quística. La sensibilidad para las lesiones endometriales oscila entre el 87 a 100% y la especificidad entre el 88 a 96%. Los valores para mujeres posmenopáusicas son de 85 a 94% y de 97 a 100% respectivamente. Para diagnosticar carcinoma endometrial la sensibilidad del método es de 91.1% y la especificidad de 99.5%.

APARIENCIA HISTOLÓGICA DE LA HIPERPLASIA

Hiperplasia simple: Las glándulas se alargan, se tornan más flexuosas y se ramifican. El epitelio glandular muestra signos de proliferación, las células aumentan en número y se disponen en forma pseudoestratificada. Las células aumentan de tamaño, más el citoplasma que el núcleo. Los núcleos son redondos u ovales, con signos de actividad. Las glándulas presentan tendencia a la quistificación. Las mitosis son frecuentes, pero no muestran características de atipía. El estroma es denso, compacta por proliferación celular y pérdida de líquidos. (22)

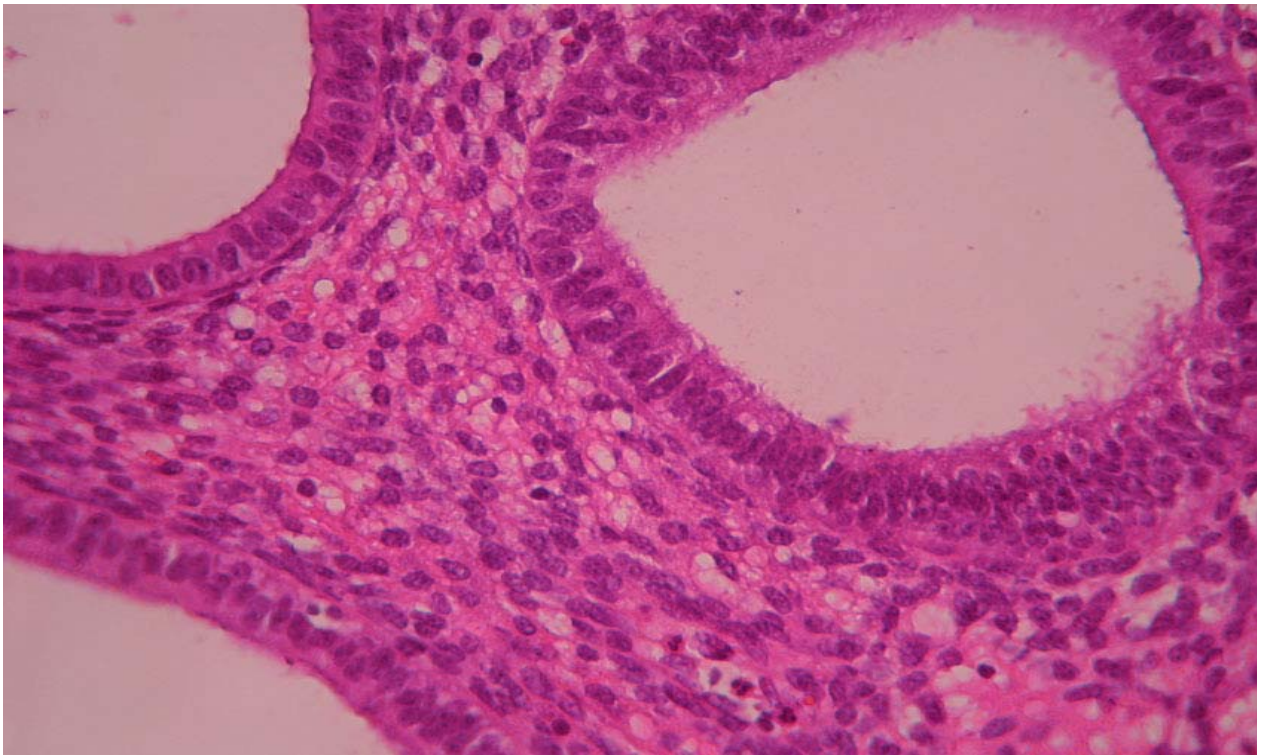


Fig. 4. Hiperplasia simple. Diagnostic Pathology 2009, 4:10

Hiperplasia compleja: Las glándulas muestran una actividad proliferativa importante, con evaginaciones múltiples e irregulares en el estroma, el cual es muy escaso por lo que las glándulas están muy próximas unas con otras.(22)

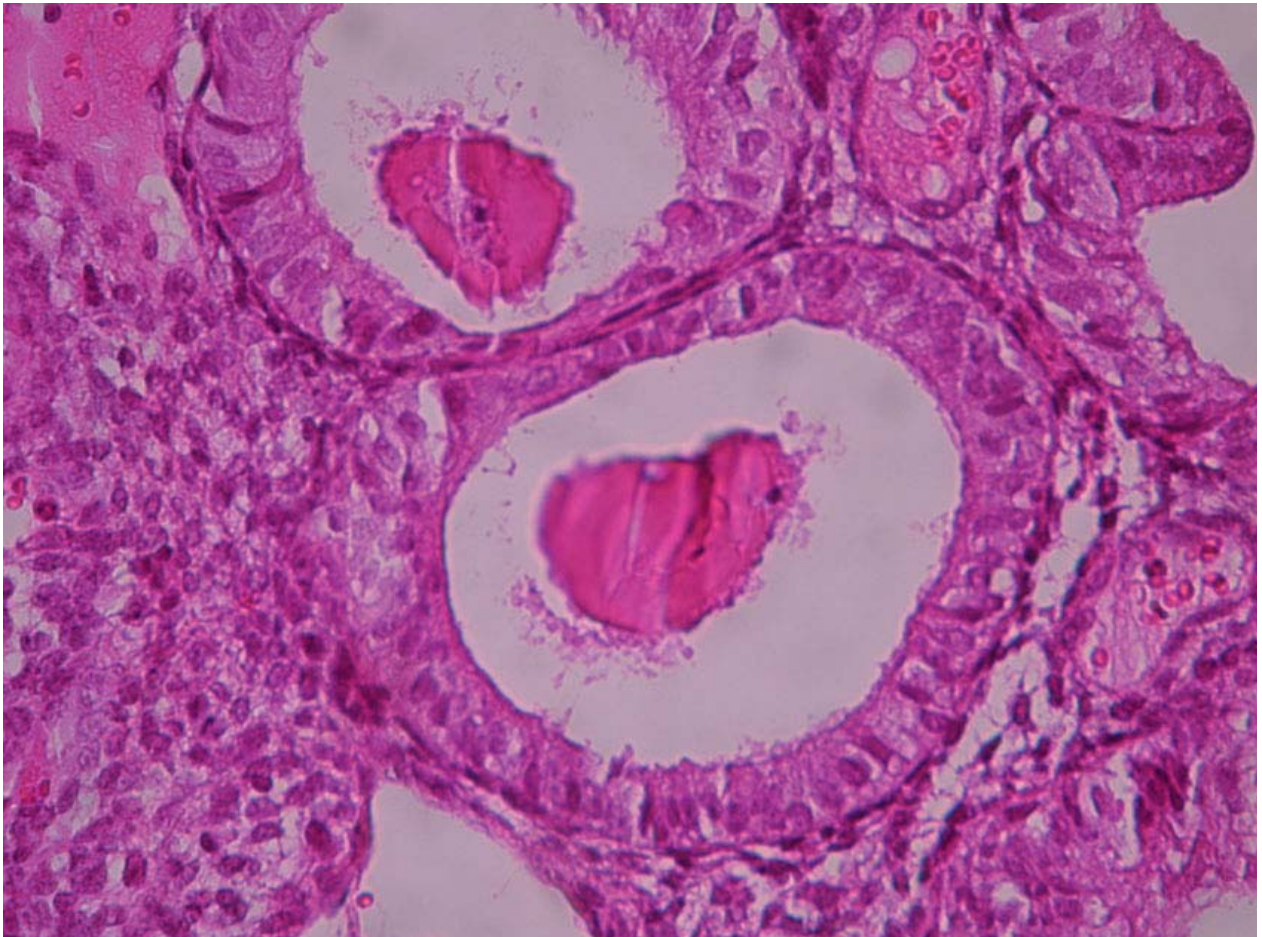


Fig. 5. Hiperplasia compleja Diagnostic Pathology 2009, 4:10

Hiperplasia atípica: Es por lo general una lesión localizada afectando fundamentalmente al epitelio glandular. Glándulas irregulares con crecimiento papilar hacia la luz, mostrando importantes atipías celulares. Las células son de forma y tamaños diferentes, citoplasma escaso, núcleos aumentados de tamaño, e hipercromáticos. Además presentan núcleos múltiples, macronucleolos, y pueden observarse mitosis atípicas y pérdida de la polaridad. El estroma es escaso.

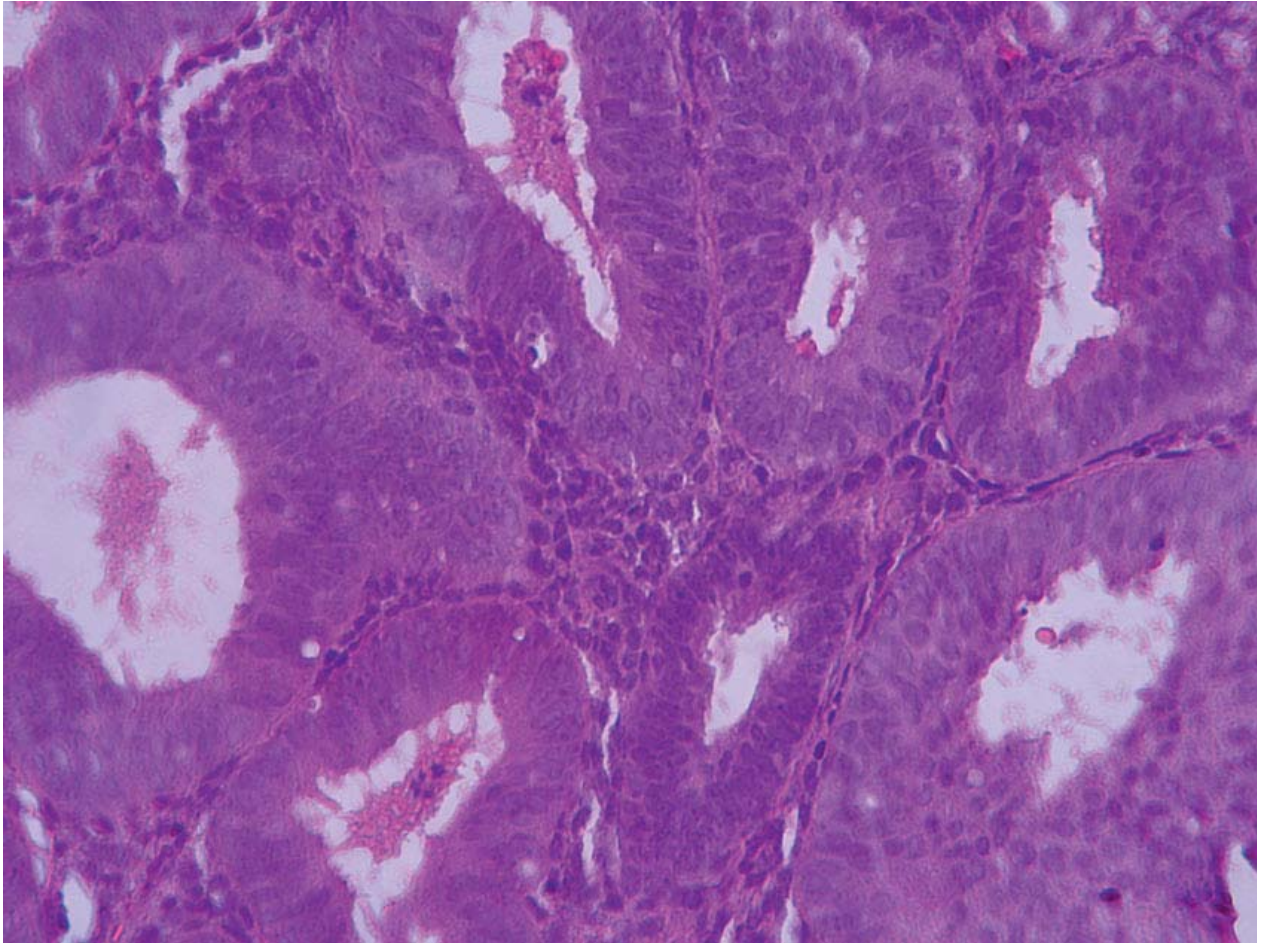


Fig. 6. Hiperplasia atípica. Diagnostic Pathology 2009, 4:10

Clasificación del carcinoma de endometrio según la FIGO (22)

Estadío I: Es el carcinoma limitado al cuerpo uterino.

- IA (G1-2-3): Tumor limitado al endometrio
- IB (G1-2-3): Invasión menor de la mitad del miometrio
- IC (G1-2-3): Invasión mayor de la mitad del miometrio

Estadío II: Se detecta afección del cuerpo y el cuello uterino, pero no se ha extendido fuera del útero.

- IIA (G1-2-3): Solamente compromiso de glándulas endocervicales
- IIB (G1-2-3): Invasión del estroma cervical

Estadío III: En esta etapa el tumor se extiende fuera del útero, pero está limitado a la pelvis verdadera.

- IIIA (G1-2-3): Metástasis vaginal
- IIIB (G1-2-3): Tumor que invade serosas y/o anexos y/o citología peritoneal positiva
- IIIC (G1-2-3): Metástasis pélvicas y/o ganglios linfáticos paraaórticos

Estadío IV: Implica la invasión de la mucosa vesical y/o intestinal o ha tenido metástasis a sitios distantes.

- IVA (G1-2-3): Invasión tumoral de vejiga y/o mucosa intestinal
- IVB (G1-2-3): Metástasis a distancia, incluyendo intraabdominal y/o ganglios inguinales.

El carcinoma de endometrio puede agruparse de acuerdo al *grado de diferenciación histopatológica*, de la siguiente manera:

- **G1:** 5% o menos de patrón de crecimiento sólido, no escamoso o no morular.
- **G2:** 6-50% de patrón de crecimiento sólido, no escamoso o no morular.
- **G3:** Más de 50% de patrón de crecimiento sólido, no escamosos o no morular.

Tratamiento

El tratamiento de la hiperplasia endometrial depende de la presencia o no de atipia celular así como del deseo de fertilidad de la paciente, debido a su benignidad la hiperplasia endometrial sin atipia se maneja a menudo con hormonoterapia, la administración de una progestina usualmente es suficiente para contrarrestar los efectos de los estrógenos, el acetato de medroxiprogesterona (provera) 10 mg diarios por 10 a 14 días del ciclo. La hiperplasia endometrial con atipia se considera una lesión precancerosa con un 29% de riesgo de progresión a cáncer endometrial, por lo que se recomienda histerectomía en aquellas mujeres que no tienen deseo de fertilidad, si la paciente tiene deseo de fertilidad se le puede proporcionar una dosis altas de

progesterona en un intento por revertir la hiperplasia. Si se logra embarazo este debe ser vigilado estrechamente y se recomienda la histerectomía al término de la gestación debido al alto riesgo de recurrencia y progresión a cáncer. También podemos emplear los análogos de la GnRH, con buenos resultados para la hiperplasia simple pero menos efectiva cuando hay atipia. Los análogos de la GnRH son capaces de producir una atrofia del endometrio pero por sus efectos secundarios no pueden emplearse por largo tiempo.

Las pacientes con cáncer endometrial requieren de tratamiento con histerectomía total abdominal y salpingooforectomía bilateral con estadiaje quirúrgico que incluya la exploración abdominal, citología peritoneal y linfadenectomía pélvica y paraaortica selectiva, se ha reportado que el carcinoma endometrial puede coexistir en los casos de hiperplasia compleja atípica en 42% de las histerectomías realizadas por hiperplasia compleja atípica. Debido a que aproximadamente el 8% de los carcinomas endometriales se presentan en mujeres menores de 45 años y tienen deseo de preservar la fertilidad se han estudiado alternativas a la histerectomía. Dosis diarias altas de progestinas (40 a 400 mg de megestrol, 200 a 800mg de medroxiprogesterona se han usado en estas pacientes con biopsia endometrial cada 3 meses. Con resultados de resolución de 50 a 80% pero con una tasa de recurrencia de 30 a 40%, la terapia con progestinas debe ser usada solo en pacientes jóvenes con adenocarcinoma bien diferenciado sin evidencia de invasión miometrial o cervical documentada por resonancia magnética (15)

En un estudio llevado a cabo se observó que las mujeres con hiperplasia atípica que recibieron tratamiento con progestinas experimentaron progresión o persistencia de la hiperplasia comparado con 66.7% de las mujeres que no recibieron tratamiento con progestinas. Si se recibe tratamiento por lo menos 3 meses el riesgo de progresión disminuye a 72%. (3)

El danazol es otro posible tratamiento a dosis de 400 mg por día durante 6 meses. Los inhibidores de la aromatasa son una opción en mujeres menopáusicas obesas, que precisa de más estudios y mayor tiempo de seguimiento. (7)

FACTORES PRONÓSTICOS

El carcinoma endometrial es una enfermedad heterogénea, con una supervivencia a 5 años en rangos amplios para mujeres en estadios como el I. El pronóstico depende de los hallazgos quirúrgicos, patológicos y moleculares. Si bien el estadio es el más significativo de los factores pronósticos existen otros factores que pueden ser identificados (22):

- **Estadio:** La supervivencia a 5 años es del 88% para el estadio I, 75% para el II, 50% para el III, y 20% para el IV.
- **Edad:** La edad avanzada es un factor de mal pronóstico, debido a una mayor asociación con extensión extrauterina, invasión miometrial profunda, tumores más indiferenciados, y subtipos histológicos desfavorables

- **Tipo histológico:** El 10% de las pacientes presenta un tipo histológico de mal pronóstico como tumores de células claras, papilíferos serosos y adenoacantocarcinoma.
- **Grado histológico:** Relacionado con las recurrencias en forma directa, que son del 8% en G1, 12% en G2, y del 38% en el G3. El mayor grado histológico está relacionado con mayor invasión miometrial, metástasis ganglionares, extensión extrauterina, y metástasis a distancia.
- **Invasión miometrial:** Aumenta la posibilidad de metástasis ganglionares.
- **Citología peritoneal:** Se relaciona con aumento de la recurrencia y disminución de la sobrevida, y su presencia determina un estadio III.
- **Metástasis linfáticas:** 40-60% de probabilidades de recurrencia.
- **Receptores hormonales:** Los receptores de estrógenos y progesterona se correlacionan con mayor diferenciación tumoral, menor invasión miometrial, y baja incidencia de metástasis ganglionares.

En el comportamiento biológico de la hiperplasia endometrial se encuentran las alteraciones en el DNA asociadas estrechamente al grado de poliploidia encontrándose en el endometrio proliferativo, en la hiperplasia y en los carcinomas endometriales bien diferenciados, la mayoría de los carcinomas no diferenciados presentan aneuploidia.

Patología molecular de la hiperplasia y el carcinoma endometrial

El carcinoma endometrial se clasifica en 2 tipos tipo I y tipo II. El tipo I está asociado con la hiperplasia endometrial, con la exposición prolongada a los estrógenos y tienen mejor pronóstico. El tipo II están asociados con atrofia endometrial ocurren en pacientes mayores y tienen un peor pronóstico. El tipo I se origina de una secuencia de alteraciones genéticas que ocurren desde la evolución normal del endometrio a una hiperplasia compleja atípica hasta carcinoma invasivo. Las alteraciones mas comunes para hiperplasia endometrial y carcinoma son las mutaciones en el gen PTEN y K-ras y microsatellite instability (MIS). Las mutaciones en el gen PTEN se encontraron en 16.7 a 36% de las hiperplasias atípicas. la mutación del gen K-ras ocurre en un tercio de los carcinomas endometrioides y en la mitad de todas las hiperplasias. La mutación del HER-2 se encuentra en estadios avanzados, invasiones miometriales profundas y predice un mal pronóstico. Además se considera afin a la ausencia de receptores estrogénicos. La sobreexpresión del gen c-erb 2 coincide con tumores de mal pronóstico no guardando correlación con las hiperplasias y son carentes de receptores estrogénicos. (6)

JUSTIFICACIÓN

Valorar patología endometrial y grosor endometrial en pacientes con sangrado posmenopáusico, nos permite realizar diagnósticos oportunos y confiables utilizando técnicas básicas y accesibles como el ultrasonido y la biopsia de endometrio, nos permite brindar un apoyo terapéutico inicial eficaz con disminución de la morbilidad y mortalidad, este estudio nos permitirá conocer la incidencia, prevalencia, morbilidad y progresión de la enfermedad.

OBJETIVOS

Objetivo General

Evaluar la causa del sangrado posmenopáusico en pacientes que acudieron a consulta del Hospital General de México

Objetivo Específico

Conocer el diagnóstico histopatológico de las biopsias de endometrio realizadas a este grupo de pacientes y conocer su correlación con el grosor endometrial.

HIPÓTESIS

¿Cuál es el diagnóstico histopatológico de las biopsias de endometrio y su relación con el grosor endometrial en mujeres con sangrado posmenopáusico?

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Descriptivo, retrospectivo y transversal

Población en estudio y tamaño de la muestra

Pacientes que acudieron a la consulta externa del servicio de Ginecología del Hospital General de México en el periodo comprendido del 1 de enero del 2008 al 30 de junio del 2010 que cumplan criterios diagnósticos de sangrado posmenopáusico.

Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes con sangrado vía vaginal después de un año de ocurrida la menopausia.

Sin evidencia de lesión en órganos vecinos u otra causa del sangrado.

Pacientes que cuenten con biopsia endometrial y ultrasonido endovaginal.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes que no cumplen con los criterios señalados anteriormente.

Variables principales del estudio

Edad

Edad de la menopausia

Años de menopausia.

Uso de terapia hormonal de reemplazo o antecedente de uso de hormonales

Grosor endometrial

Diagnóstico histopatológico

Antecedentes de enfermedad cronicodegenerativa

Los métodos diagnósticos utilizados:

- Ultrasonido endovaginal
- Biopsia de endometrio

Recolección de datos

Se revisaron expedientes del archivo clínico de pacientes que acudieron al servicio de consulta externa de enero del 2008 a junio del 2010 en archivo clínico con el diagnóstico de sangrado posmenopáusico. Se evaluaron los resultados de biopsias de endometrio realizadas a pacientes que acudieron a consulta con dicho diagnóstico y se correlacionó con el grosor endometrial medida por ultrasonografía endovaginal. Se realizaron gráficos y recolección de datos con Microsoft Office, Excel.

RESULTADOS

Se revisaron un total de 120 expedientes del período comprendido del 1 de enero del 2008 a 30 de junio del 2010, se excluyeron 30 expedientes por no reunir los criterios de inclusión.

El **gráfico 1** muestra la edad de las 90 pacientes estudiadas, la edad promedio fue de 58 años, la edad mínima fue de 40 años y la edad máxima de 78 años.

La edad media de la menarca fue de 13 años.

El **gráfico 2** muestra la edad de la menopausia de las pacientes estudiadas, la edad media fue de 48 años, la edad mínima fue de 35 años y la edad máxima de 55 años.

Las pacientes se presentaron con sangrado posmenopáusico a los 10 años de la menopausia, el tiempo mínimo fue de 1 año y el tiempo máximo que se registró fue de 36 años como lo podemos observar en el gráfico 3.

La paridad de las pacientes en promedio fue de 4.

En la **tabla 1** se presentan los diagnósticos histopatológicos y el grosor endometrial, el grosor endometrial promedio de las muestras estudiadas fue de 11.6 milímetros. Se correlacionan éstos en el **gráfico 5**.

Los resultados de patología fueron los siguientes y se presentan en el **gráfico 4**:

Adenocarcinoma de endometrio en 22 pacientes (24.4%)

Atrofia en 18 pacientes (20%)

Endometrio proliferativo en 17 pacientes (18.9%)

Hiperplasia simple sin atipia en 16 pacientes (17.8%)

Muestra inadecuada en 9 pacientes (10%)

Endometrio secretor en 3 pacientes (3.4%)

Hiperplasia compleja con atipia en 2 pacientes (2.2%)

Pólipo en 2 pacientes (2.2%)

Reacción pseudodecidual en 1 pacientes (1.1%)

En las pacientes con reporte de adenocarcinoma la edad promedio fue de 60 años, con un período entre la menopausia y el sangrado posmenopáusico de 12 años, el promedio de grosor endometrial fue de 22 mm, el grosor mínimo fue de 7 mm y el máximo de 41 mm.

En las pacientes con reporte de atrofia la edad promedio fue de 58 años, con un período entre la menopausia y el sangrado posmenopáusico de 11 años el promedio de

grosor endometrial fue de 7mm, el grosor endometrial mínimo fue de 3.5 mm y el máximo de 24mm.

En las pacientes con reporte de hiperplasia simple sin atipia la edad promedio fue de 55 años, con un período entre la menopausia y el sangrado posmenopáusico de 9 años, el promedio de grosor endometrial fue de 11 mm, el grosor mínimo fue de 4 mm y el máximo de 23 mm.

En las pacientes con reporte de hiperplasia simple con atipia la edad promedio fue de 56 años, con un período entre la menopausia y el sangrado posmenopáusico de 4 años, el promedio de grosor endometrial fue de 13 mm, el grosor mínimo fue de 5 mm y el máximo de 13 mm.

Se encontró el uso de terapia de reemplazo hormonal en 2 pacientes 2.2% y con antecedente de haber usado hormonal oral como método de planificación familiar en 7 pacientes 8%.

En el **gráfico 6** se presentan las enfermedades crónico degenerativas como la diabetes o la hipertensión asociadas para desarrollar enfermedad endometrial, se correlacionó alguna o ambas en 17 pacientes (19%). Diabetes en 3 pacientes (3.3%), hipertensión arterial en 9 pacientes (10%) o ambas 5 en 5 pacientes (5.5%).

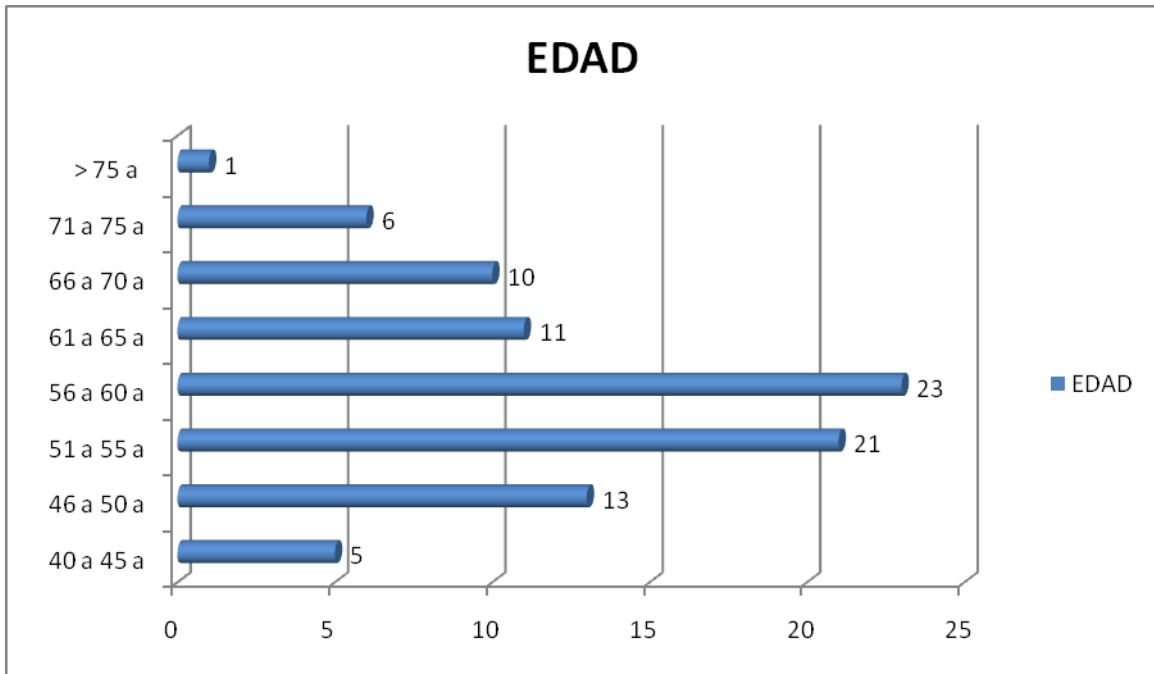


Gráfico 1. Edad de la pacientes estudiadas

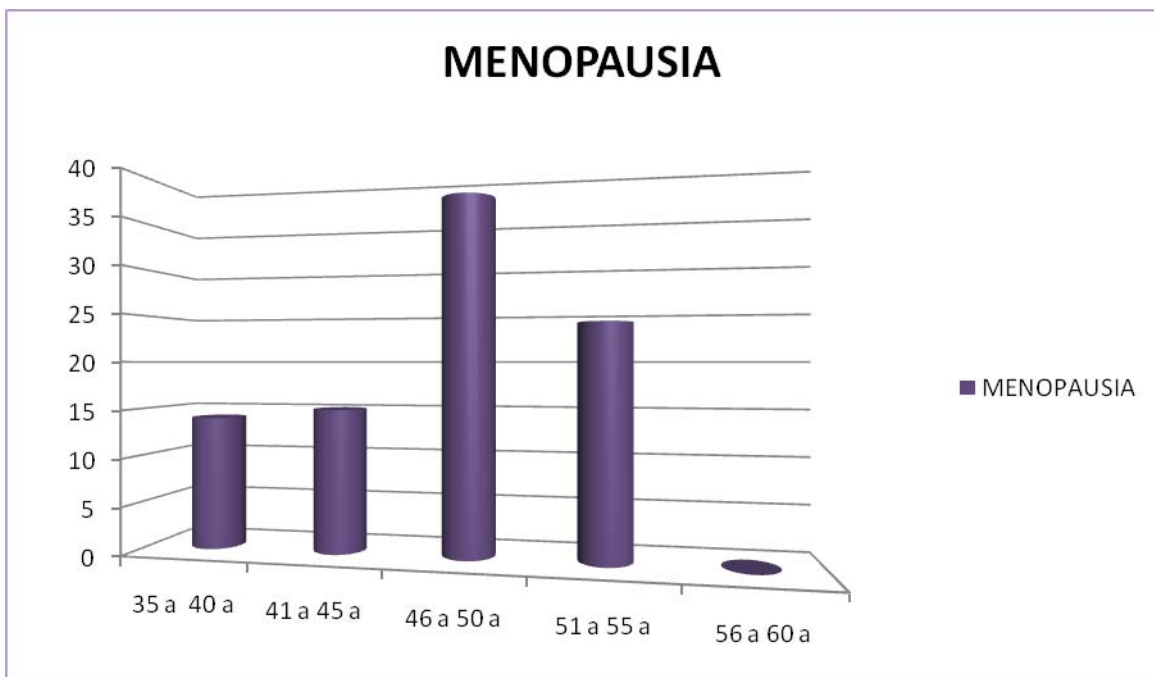


Gráfico 2. Edad de la menopausia.

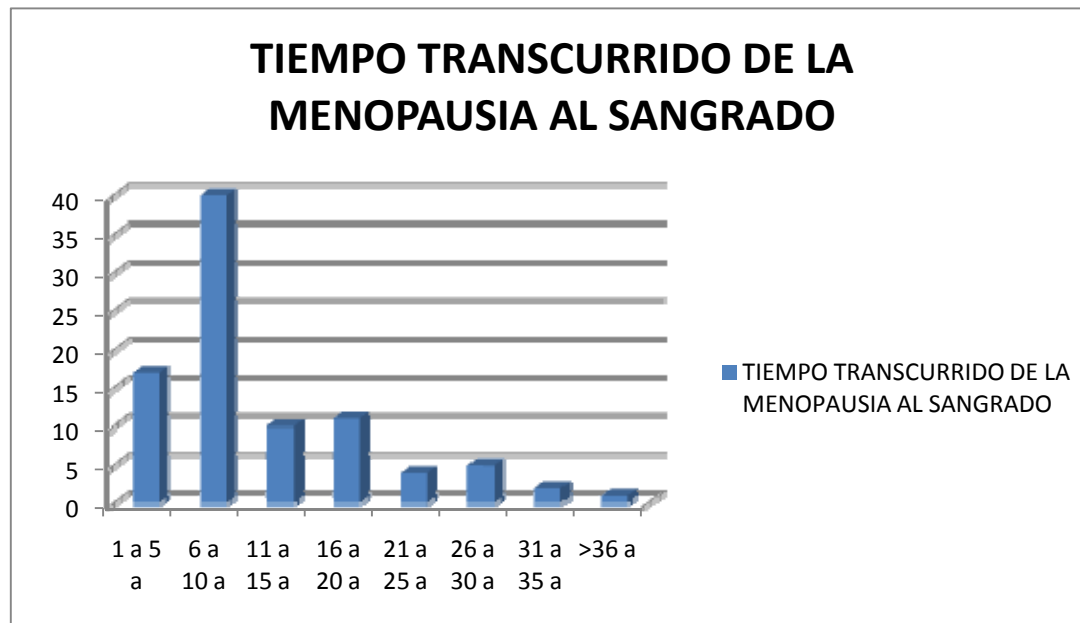


Gráfico 3. Tiempo en presentarse el sangrado posmenopáusico después de la menopausia.

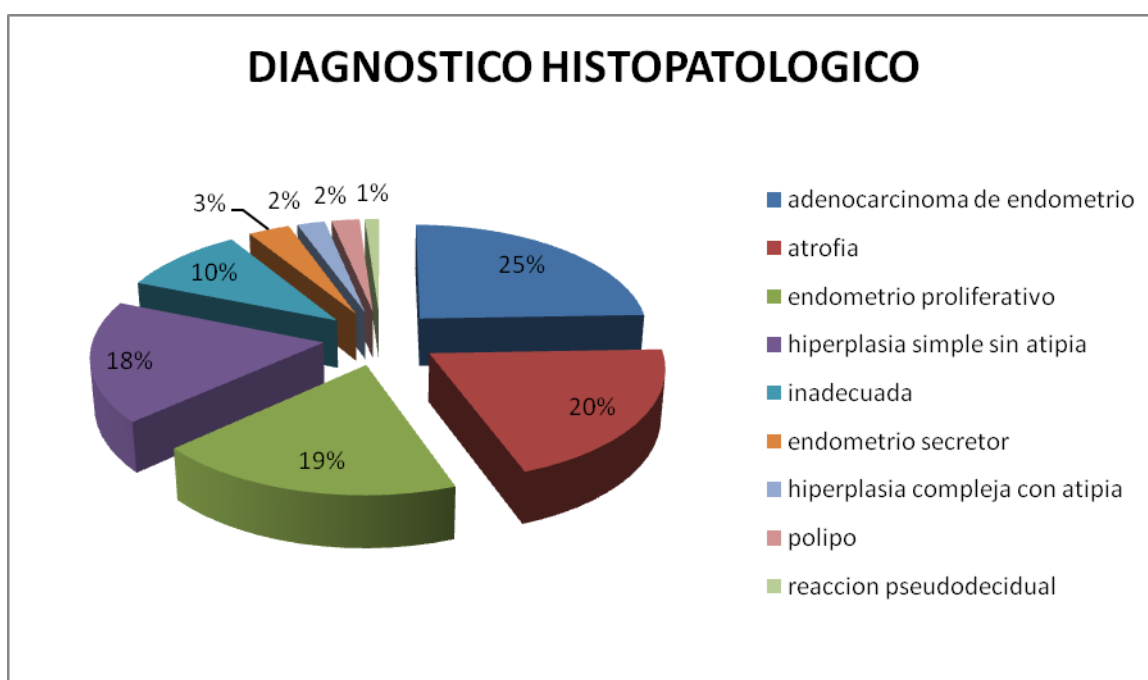


Gráfico 4. Resultados histopatológicos.

Tabla 1. Correlación entre diagnóstico histopatológico y grosor endometrial.

Grosor (mm)	Adenocarcinoma	Atrofia	Proliferativo	Hiperplasia simple sin atipia	Hiperplasia compleja con atipia
<5	0	10	3	2	0
5-10	2	5	5	5	1
11-15	3	3	6	4	1
16-20	6	-	1	3	-
21-25	3	-	1	2	-
26-30	2	-	1	-	-
31-35	2	-	-	-	-
36-40	2	-	-	-	-
>40	2	-	-	-	-

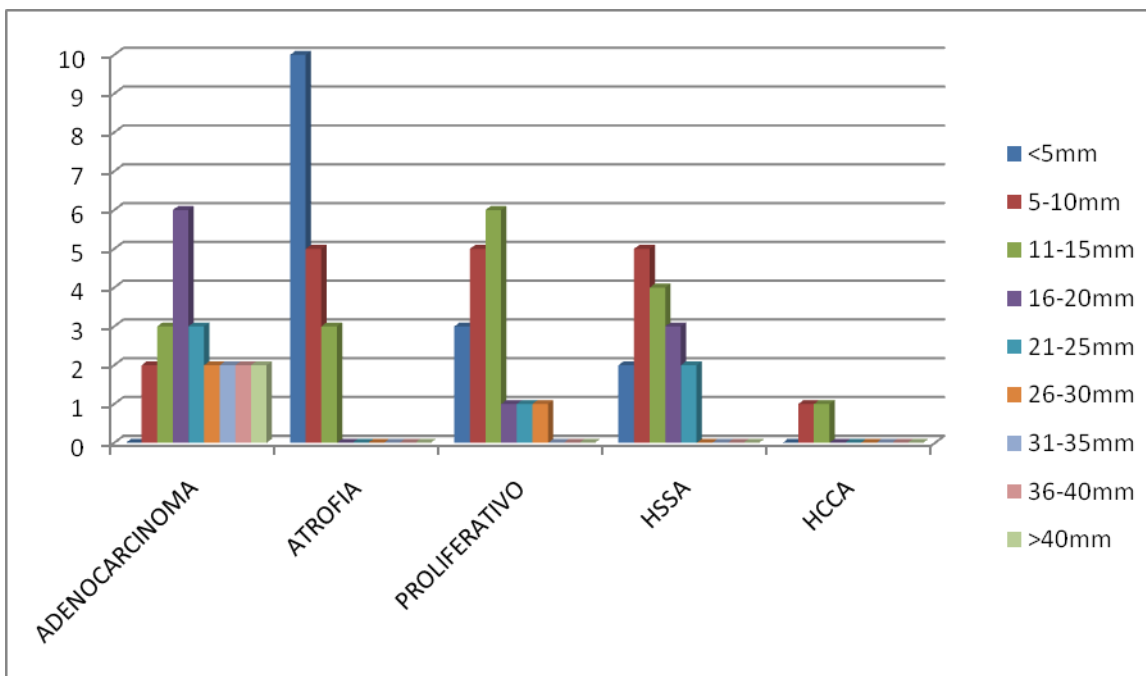


Grafico 5. Correlación entre grosor endometrial en (mm) y diagnóstico histopatológico.

HSSA : Hiperplasia simple sin atipia HCCA : Hiperplasia compleja con atipia

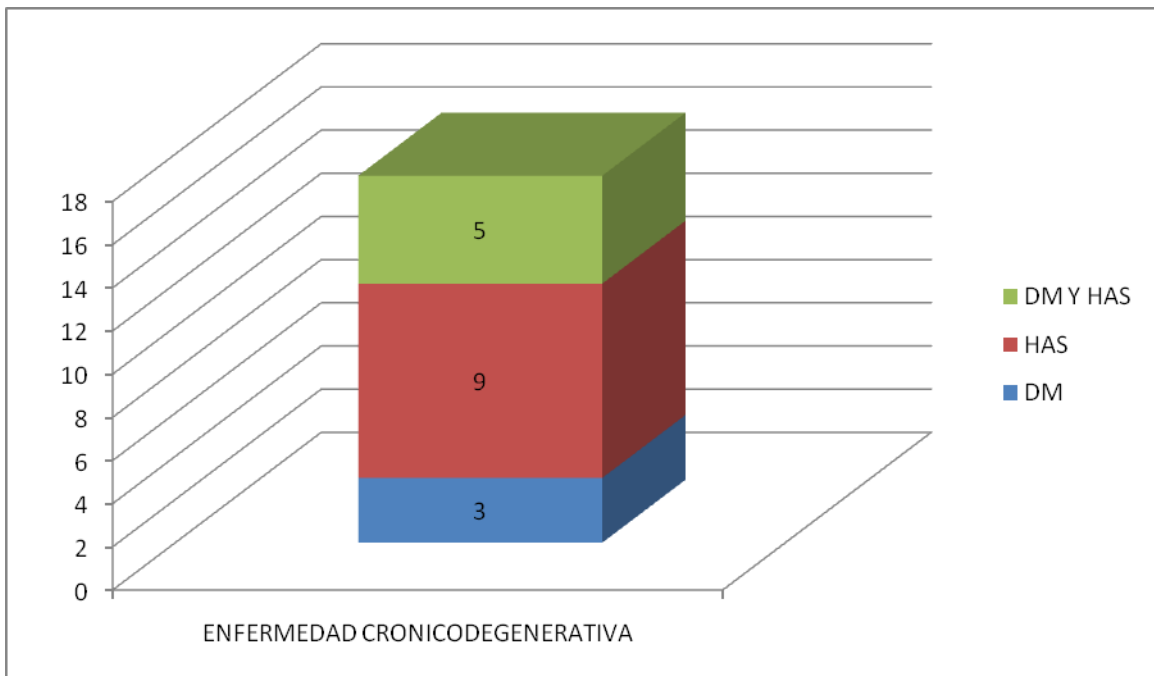


Grafico 6. Pacientes con enfermedades crónicodegenerativas

DISCUSIÓN

Si bien la menarca temprana y la menopausia tardía se ha descrito como factor de riesgo para el adenocarcinoma endometrial, en esta revisión no se relacionó ya que la edad media de la menarca fue de 13 años y de la menopausia de 48 años.

La literatura establece que la causa más frecuente de sangrado posmenopáusico es la atrofia endometrial, la cual ocupa la segunda causa en nuestra revisión, el adenocarcinoma de endometrio fue la primera causa con 24.4%.

La relación con enfermedades crónicas degenerativas fue del 19% de las pacientes estudiadas sin embargo se presentó en el 25% de las pacientes con adenocarcinoma lo que nos establece una mayor probabilidad de la enfermedad.

La obesidad como factor importante para desarrollar enfermedad endometrial no pudo ser valorado ya que no se encontró registro del peso y talla de la población estudiada.

La paridad de las pacientes en promedio fue de 4, sólo 7 pacientes fueron nuligestas (7.7%) lo cual no es concordante con la literatura donde se habla de mayor incidencia de enfermedad en este grupo de pacientes.

Ningún caso de adenocarcinoma de endometrio presentó un grosor menor de 5 mm mientras que para la atrofia el 55% de las pacientes tuvo un grosor menor de 5 mm.

CONCLUSIONES

- Debido a que el 90% de las mujeres con cáncer de endometrio se presentarán a las consulta con sangrado vaginal todas deben ser estudiadas y establecer la causa.
- Debe prevenirse los factores de riesgo asociados como la obesidad, la diabetes y la hipertensión.
- Las mujeres que toman terapia hormonal de reemplazo solo con estrógenos deben combinarlo con progestinas para disminuir el riesgo de hiperplasia endometrial o cáncer.
- La toma debiopsia en su mayoría fue con cánula de Pipelle, su sensibilidad para detectar patología endometrial en mujeres posmenopáusicas ha sido tan alta como el 99% en mujeres posmenopáusicas.
- El diagnóstico de hiperplasia endometrial tienen significancia clínica y patológica, le hiperplasia endometrial con atipia se ha considerado como un precursor de carcinoma.
- El usg endovaginal provee información valiosa acerca de la estimulación hormonal del endometrio así como de su estructura, un corte de 4 mm en pacientes posmenopáusicas es aceptable.
- Si la mucosa es atrófica (menos de 5 mm), no existe una indicación inmediata de practicar una biopsia ambulatoria de endometrio, que sólo debe realizarse si las hemorragias persisten
- El cáncer de endometrio se diagnostica en la mayoría de las ocasiones mediante una biopsia ambulatoria a ciegas practicada tras una menorragia.

REFERENCIAS

- (1) Reed et al *Progestin Therapy of Endometrial Hyperplasia* vol. 113, no. 3, march 2009 obstetrics & gynecology 655
- (2) Reed SD, Newton, KM; Clinton WL, et al. Incidence of endometrial hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:678.e1-678.e6
- (3) Ismail Mihmanli, MD Postmenopausal Bleeding Ultrasound Clin 3 (2008) 391–397
- (4) Espindola Management of Abnormal Uterine Bleeding and the Pathology of Endometrial Hyperplasia *Obstet Gynecol Clin N Am*34 (2007) 717–737
- (5) Buchanan et al Endometrial Cancer *Am Fam Physician.* 2009;80(10):1075-1080, 1087-1088
- (6) Ferrazzi E, Zupi E, Leone FP, et al. How often are endometrial polyps malignant in asymptomatic postmenopausal women? A multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:235.e1-235.e6.
- (7) The diagnosis of endometrial hyperplasia on curettage: how reliable is it? *Arch Gynecol Obstet* (2009) 279:489–492 Alcazar JL, Galvan R.
- (8) Three-dimensional power Doppler ultrasound scanning for the prediction of endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding and thickened endometrium. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:44.e1-44.e6.
- (9) Torres L, et al. Cancer del endometrio. Estado actual de frecuencia por estadios y resultados del tratamiento en el Hospital General de México. *Gamo Vol. 3 Núm. 4*, Oct-Dic 2004.
- (10) Katz: *Comprehensive Gynecology*, 5ta.ed.; Cap 8 – Diagnóstico diferencial y problemas ginecológicos por grupo de edad.
- (11) Duthie: *Práctica de Geriatria*, 4ta.ed.; Cap 42- desórdenes ginecológicos.
- (12) Evaluación de la hemorragia uterina posmenopáusica *Ginecol Obstet Mex* 2009;77(11):504-7
- (13) Management of abnormal uterine bleeding *obstet gynecol clin n am* 34 (2007) 717–737
- (14) Zhou et al Cigarette Smoking and Endometrial Cancer Risk *The American Journal of Medicine*, Vol 121, No 6, June 2008
- (15) *McFarlin* Ultrasound Assessment of the Endometrium for Irregular Vaginal Bleeding Volume 51, No. 6, November/December 2006 *Journal of Midwifery & Women's Health*
- (16) Mihmanli & Kantarci Postmenopausal Bleeding ultrasound.theclinics.com
- (17) *Histología y fisiología del endometrio normal* 2006 *Elsevier Masson*
- (18) *El endometrio humano: desde la investigacion a la clinica*, Carlos Simon et. al. . Ed. Panamericana, 2009.
- (19) <http://www.monografias.com/carcinoma-endometrio>.
- (20) Programa de actualización continua para ginecología y obstetricia 1997-1998.
- (21) Endometrial Cancer November 15, 2009 Volume 80.