



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**



**CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD**

**HOSPITAL DE GINECOOBSTETRICIA NUMERO 3 DR VICTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS
REYES SANCHEZ**



TITULO:

**FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL DESARROLLO DE CÁNCER DE ENDOMETRIO EN
PACIENTES CON HEMORRAGIA POSTMENOPAUSICA, ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES.**

TESIS

**PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA Y
OBSTETRICIA**

PRESENTA

DRA PERLA ERÉNDIRA RABADÁN DORANTES

ASESOR DRA GUADALUPE DEL ANGEL GARCIA

NUMERO DE REGISTRO

MEXICO, DF, 2011



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.

Dra Guadalupe del Angel García

Medico adscrito al servicio de Ginecología del Centro Médico Nacional La Raza.

Dirección: Ceris y Antonio Valeriano sin número colonia La Raza, Código postal: 02990,
Delegació Azcapotzalco, México Distrito Federal.
Teléfono:57245900 ext 23625

Correo electrónico:

Dra Perla Cruz Aguilar

Medico adscrito al servicio de Ginecología del Centro Médico Nacional La Raza

Dirección: Ceris y Antonio Valeriano sin número colonia La Raza, Código postal: 02990,
Delegació Azcapotzalco, México Distrito Federal.
Teléfono:57245900 extensión 23625

Correo electrónico:

Dra Perla Erendira Rabadán Dorantes.

Residente de cuarto año de ginecología y obstetricia.

Unidad Médica De Alta Especialidad Hospital De Ginecología Y Obstetricia No 3 Centro
Médico Nacional La Raza IMSS (UMAE HGO 3 CMNR)

DRA GUADALUPE DEL ANGEL GARCIA ME HGO 3

DR GILBERTO TENA ALAVEZ

DIRECTOR TITULAR UMAE HGO 3

DR JUAN CARLOS HINOJOSA CRUZ

DIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION EN SALUD UMAE HGO3

DRA MARIA GUADALUPE VELOZ MARTINEZ

JEFA DE DIVISION DE INVESTIGACION EN SALUD UMAE HGO 3

DRA ROSA MARIA ARCE HERRERA

JEFA DE DIVISION DE ENSEÑANZA UMAE HGO 3

	INDICE	PAGINA
RESUMEN	5
MARCO TEORICO	7
JUSTIFICACION	15
PLATEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
HIPOTESIS	15
OBJETIVO GENERAL	16
OBJETIVO ESPECIFICO	16
MATERIAL Y METODOS	16
CRITERIOS DE SELECCIÓN	17
METODOLOGIA Y DESCRIPCION DEL ESTUDIO	19
DISEÑO DEL ESTUDIO	19
VARIABLES DEL ESTUDIO	19
ANALISIS ESTADISTICO	22
RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES	22
CONSIDERACIONES ETICAS	22
RESULTADOS	23
DISCUSION	28
CONCLUSION	29
BIBLIOGRAFIA	30
ANEXO 1 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	31
ANEXO 2 PROTOCOLO DE ESTUDIO DE LA PACIENTE CON HEMORRAGIA POSTMENOPAUSICA	32
ANEXO 3 ESTUDIOS PROSPECTIVOS DEL GROSOR ENDOMETRIAL Y EL DIAGNOSTICO DE CANCER EN MUJERES POSTMENOPAUSICAS CON SANGRADO	33
ANEXO 4 CLASIFICACION DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO	33
ANEXO 5 HOJA DE RECOLECCION DE DATOS	34

RESUMEN

ANTECEDENTES: La hemorragia postmenopáusica será definida como el sangrado que ocurre posterior a un año de amenorrea, si la mujer no recibe algún tipo de terapia de reemplazo hormonal y debe estudiarse de forma inmediata, ya que del 1 al 14% de las pacientes con hemorragia presentaran cáncer de endometrio dependiendo de la edad y los factores de riesgo. Así la literatura mundial ha considerado como factores de riesgo asociados a cáncer de endometrio: la presencia de hiperplasia endometrial ya que aproximadamente el 27% de las pacientes evolucionan a cancer de endometrio, por lo que se le ha considerado una lesión premaligna, edad de inicio de la menarca, menopausia y primera gestación, exposición a hormonales, sobrepeso u obesidad, así como la presencia de un grosor endometrial igual o mayor a 5 mm. Como el diagnóstico incipiente es la manera más eficaz para mejorar el pronóstico de las pacientes con cáncer de endometrio, todas aquellas que presenten hemorragia postmenopáusicas deben someterse a un estudio ultrasonográfico y toma de biopsia endometrial.

OBJETIVO: Identificar los factores de riesgo asociados al desarrollo de cáncer de endometrio en pacientes diagnosticadas con hemorragia postmenopáusica en el servicio de ginecología.

MATERIAL Y MÉTODO: Se trata de un estudio no experimental, transversal, retrospectivo de casos y controles. Abierto. Se revisaron un total de 200 expedientes clínicos de todas las pacientes diagnosticadas con hemorragia postmenopáusica atendidas en consulta externa del Hospital de ginecología y obstetricia numero 3 durante el periodo comprendido junio del 2010 a mayo del 2011. Las pacientes seleccionadas que cumplieron con los criterios de inclusión se clasificaron en dos grupos, el primer grupo de casos constituido por pacientes con diagnóstico Cáncer de endometrio como causa de la hemorragia postmenopáusica y el segundo grupo control con pacientes con hemorragia postmenopáusica sin cáncer de endometrio. Ambos grupos pareadas por edad de inicio de la menarca y la menopausia. En ambos grupos se identificaron los factores de riesgo para desarrollar cáncer de endometrio. Mismos datos fueron recabadas en el anexo correspondiente y analizados mediante estadística descriptiva e inferencial.

RESULTADOS: Durante el periodo de estudio se atendieron en total a 200 pacientes por hemorragia postmenopáusica en la consulta externa de Ginecología y Oncología. De este total el 25% fue diagnosticada con cáncer de endometrio como causa de la hemorragia postmenopáusica y el 75% con patología benigna de la siguiente manera. De los 200 casos registrados en los

registros de consulta externa y SYNAPSERIS se incluyeron 50 pacientes en el grupo de estudio de acuerdo a los criterios de inclusión; el grupo control fue pareado por edad, edad de inicio de la menarca y menopausia. Se obtuvieron los siguientes resultados. En el grupo de estudio, la media de edad fue 62 años, mediana de 62.3 años. La media de inicio de la menarca fue 12 años, mediana de 12.3 años. La media para la menopausia fue de 49 años y la mediana de 46.9 años. En el grupo control la media de edad fue de 53 años, moda 49 años y mediana de 56.3. La media de inicio de la menarca fue 12 años, la mediana 12.5 años y la moda de 12 años. La media para la menopausia fue 49 años, la mediana 47.6 años y la moda de 50 años. Para la realización del análisis estadístico se realizaron subgrupos de acuerdo con la exposición al factor de riesgo. Se encontró una asociación directa entre la diabetes mellitus tipo 2, el grosor endometrial y el riesgo de presentar cáncer de endometrio (OR 1, IC 95% y OR 1.12 IC 95% respectivamente). En cuanto a establecer la asociación del índice de masa corporal como factor de riesgo para el desarrollo del cáncer de endometrio no pudo demostrarse la asociación con cáncer de endometrio. No se pudo establecerse la asociación entre obesidad (determinada como un índice de masa corporal mayor a 30) (OR 0.9, IC 95%), hipertensión arterial sistémica crónica (OR 0.3, IC 95%) y exposición a hormonales (OR 0.8, IC 95%) como factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de endometrio. A pesar de que no fue posible demostrar la asociación en nuestro grupo de estudio probablemente requiera incluir más pacientes para poder demostrar la asociación. La variedad histológica más frecuente en las pacientes con diagnóstico de cáncer de endometrio fue el carcinoma de tipo endometriode. Se tuvo que eliminar la edad del primer embarazo y el uso de tamoxifeno como factores de riesgo ya que este dato no fue posible recabarlo en todas las pacientes, lo cual nos impedía hacer el análisis estadístico.

CONCLUSIONES: Los factores de riesgo que más se asocian con la hemorragia postmenopáusica y el cáncer de endometrio son un eco endometrial igual o mayor a 5 mm y la presencia de diabetes mellitus tipo 2. Por desgracia no fue posible establecer la relación entre hipertensión arterial sistémica crónica, exposición a hormonales ni obesidad como lo reporta la literatura mundial, quizá sea necesario incrementar el tamaño de la muestra para definir si estos factores pudieran estar involucrados en el desarrollo de cáncer de endometrio ya que existe un pequeño porcentaje de pacientes que aparentemente no presentan ningún factor de riesgo a las que se les sigue diagnosticando con cáncer como causa de la hemorragia postmenopáusica.

MARCO TEORICO

La hemorragia postmenopáusica será definida como el sangrado que ocurre posterior a un año de amenorrea, si la mujer no recibe algún tipo de terapia de reemplazo hormonal y debe estudiarse de forma inmediata, ya que del 1 al 14% de las pacientes con hemorragia presentaran cáncer de endometrio dependiendo de la edad y los factores de riesgo. (1)

Existe otro número de condiciones patológicas benignas que pueden originar hemorragia postmenopáusica: la atrofia endometrial en un 60 a 80%, el tratamiento estrogénico de sustitución en un 15 a 25 %, los pólipos endometriales en un 2 a 12 % y la hiperplasia endometrial en un 5 a 10 %. Deberá tenerse en cuenta dentro del diagnóstico diferencial las afecciones extrauterinas como atrofia vaginal, hemorroides, cistitis, enfermedades crónicas degenerativas (insuficiencia hepática, insuficiencia renal crónica), y sus complicaciones, entre otras.(2)

Si bien en la mayoría de pacientes es posible identificar una causa benigna, la neoplasia debe considerarse siempre en el diagnóstico diferencial.

La hemorragia uterina en mujeres postmenopáusicas es el síntoma más común de la neoplasia endometrial, debiendo realizar pruebas diagnósticas a todas las mujeres con presencia de la misma. (3)

La **hiperplasia endometrial** es una precursora indudable del carcinoma; esta afirmación lisa, es totalmente desorientadora y no calificada, pues el término hiperplasia endometrial engloba dos trastornos distintos que son la hiperplasia glandular quística y la hiperplasia atípica (o adenomatosa). La diferencia entre ambas es su distinto potencial para mostrar cambios malignos finales.

Se ha estimado que entre 12 y 23 de cada 100 mujeres con esta anomalía endometrial terminan por tener un cáncer maligno. Parece no haber duda de que la hiperplasia atípica del endometrio puede transformarse en adenocarcinoma; sin embargo, no debe concluirse que ello así ocurre obligatoriamente o incluso en una fase común en la evolución del carcinoma endometrial, pues casi todas las neoplasias de este tipo parecen surgir de un endometrio atrófico en el cual no hay signo alguno de transición desde la hiperplasia hasta la neoplasia.

Las pacientes con hiperplasia endometrial son usualmente identificadas durante el estudio de menometrorragias o hemorragia postmenopáusica. El diagnóstico es histopatológico. La hiperplasia endometrial atípica se considera la lesión precursora del cáncer de endometrio y puede progresar a cáncer invasor en el 29% de los casos. (3) La hemorragia anormal es el síntoma más común de la neoplasia endometrial, por lo que su presencia requiere realizar varios estudios y pruebas diagnósticas tanto en mujeres perimenopáusicas o con hemorragia postmenopáusica. Aunque la hiperplasia simple no atípica presenta un riesgo de cáncer del 1% este riesgo incrementa hasta el 42.6% con la hiperplasia compleja atípica.

El cáncer se define por el tamaño de las células, la presencia de membranas nucleares irregulares, cúmulos gruesos de cromatina, pérdida del patrón glandular, atipias nucleares cada vez mayores y actividad mitótica.

La frecuencia de carcinoma endometrial es muy variable y difiere no solo de un país a otro sino también en diferentes regiones de un país dado. En términos generales, empero las poblaciones en las que el cáncer de seno y ovario son comunes, también tienen una elevada frecuencia de carcinoma endometrial.

El adenocarcinoma endometrial es la neoplasia ginecológica más frecuente, se diagnostican aproximadamente 36 000 nuevos casos en forma anual y es causa de 735 muertes al año. (4).

La edad promedio de aparición son los 61 años, la mayoría de las mujeres son diagnosticadas entre los 50 y 60 años de edad. El 90% de los casos se diagnostican a los 50 años. Aproximadamente el 20% de las pacientes se diagnostican antes de la menopausia y el 5% desarrollaran la enfermedad antes de los 40 años. Como podemos observar las mujeres más jóvenes tienen un riesgo mucho menor de cáncer de endometrio. El 90% de estas pacientes presentan hemorragia uterina anormal y cerca del 75% de las mujeres se diagnostican en estadios tempranos de la enfermedad, la tasa de muerte es del 100% en los últimos 20 años. (4)

El cáncer de endometrio ha sido clasificado en tres tipos: Tipo I estrógeno dependiente, el cual se presenta sobretodo en mujeres jóvenes, obesas o en la perimenopausia. Estos tumores se consideran de bajo grado se originan de la hiperplasia endometrial, en esta clasificación entran la mayoría de las pacientes diagnosticadas, el tipo endometriode es el más común de este grupo. Tipo II son tumores de alto grado, el tipo histológico seroso o de células claras. Se presenta en pacientes de más edad y de color. Representa arriba del 10% del total de los casos. Finalmente se encuentra el relacionado a factores genético y hereditarios o como parte del síndrome de Lynch II, poliposis hereditaria asociada fuertemente al cáncer colorectal. Como enfermedad asociada a factores genéticos se representa arriba del 10% de los casos y solo el 5% se le relaciona con el síndrome de Lynch. (ver anexo 2) (5)

Un carcinoma puede limitarse a una zona focal del endometrio y de este modo, tener la forma de placa, nódulo o pólipo localizados; las lesiones de este tipo, que a veces son múltiples, tienden a aparecer en la zona superior del útero sea en la pared posterior o cerca de los cuernos, y pueden ser extirpadas totalmente por raspado.

Con mayor frecuencia el tumor afecta en forma difusa el endometrio y no puede reconocerse algún punto focal de origen. En estos casos la neoplasia toma la forma de un engrosamiento

irregular, nodular o polipoide generalizado del endometrio, a menudo con ulceración superficial o tiene la forma de una masa polipoide, voluminosa o friable que puede llenar e incluso distender la cavidad uterina y que muestra zonas de hemorragia, necrosis y úlcera.

Existe una gran variedad en la diferenciación de los adenocarcinomas endometriales, que va desde la forma perfectamente diferenciada y relativamente común descrita, hasta el tipo anaplásico raro, que consiste únicamente en capas de células indiferenciadas.

Dentro de la epidemiología del cáncer de endometrio se incluye el genotipo y el fenotipo de cada paciente, de acuerdo con un estudio prospectivo el 70% de las pacientes con diagnóstico de cáncer de endometrio fueron obesas. El riesgo relativo de muerte es directamente proporcional al incremento en el índice de masa corporal. Así aquellas pacientes con un índice de masa corporal mayor a 40 tienen una supervivencia más corta en comparación con las pacientes no obesas. (6)

En las pacientes obesas la androstenediona derivada de las glándulas suprarrenales sufre una aromatización en el tejido adiposo periférico. Esta conversión periférica a estrona da lugar a unos niveles crónicamente elevados de este estrógeno débil circulante.

Los estrógenos endógenos o exógenos, son considerados otro factor de riesgo importante por el estímulo contante de los mismos a nivel del endometrio. Tumores productores de estrógenos, cirrosis hepática y el uso de tamoxifeno también causan un estímulo estrogénico excesivo a nivel del endometrio. Estos tumores generalmente causan hiperplasia endometrial, así la mayoría de los casos de adenocarcinoma endometrioide se presenta como resultado de un estímulo estrogénico teniendo su origen en la hiperplasia compleja con atipia o como una lesión precursora en el caso de la neoplasia intraepitelial endometrial.

Existen estudios realizados que han determinado el riesgo de desarrollo de hiperplasia endometrial en pacientes que reciben terapia hormonal de reemplazo (combinación de estrógenos y acetato de medroxiprogesterona) con un riesgo de 0.5% después de un año de tratamiento, 2.9% posterior a 3 años de uso. **(7)** Las pacientes que reciben terapia de sustitución hormonal sin oposición tienen entre cuatro y ocho veces mayor probabilidad de desarrollar cáncer de endometrio que las pacientes con terapia hormonal de sustitución combinada. El riesgo se incrementa dependiendo de la dosis y el tiempo de uso, es detectado clínicamente posterior a 2 o 3 años de uso. **(8)**

El tamoxifeno ampliamente utilizado en el tratamiento para el cáncer de mama hormonodependiente se asocia con un riesgo de carcinoma endometrial de entre dos y siete veces mayor. Aproximadamente el 40 a 50% de pacientes en tratamiento con tamoxifeno desarrolla una alteración proliferativa endometrial como la poliposis proliferativa o la hiperplasia. **(4)**

La prueba más sólida del efecto de carcinógeno del tamoxifen sobre el tejido endometrial proviene del Stockholm Adjuvant Tamoxifen Trial. En el cual se observó que las mujeres postmenopausicas que recibían 40 mg de dicho producto al día tenían más riesgo de desarrollo de cancer endometrial después de tres a cuatro años de vigilancia de la evolución y el riesgo más alto se detectó en mujeres que recibieron el fármaco por cinco años. Datos actuales indican que el efecto sobre el tejido endometrial pudiera depender de la dosis y duración. El riesgo del cancer endometrial ha sido más alto en las que reciben las dosis más altas (40 mg) y las tratadas durante periodos más prolongados.

El fumar cigarrillos se ha vinculado de manera constante con una disminución moderada e independiente en el riesgo de cáncer endometrial. Se ha sugerido tres posibles mecanismos biológicos para explicar el efecto del tabaquismo: 1) una disminución de los estrógenos en la fase

luteínica, 2) menopausia temprana y 3) diferencias en el metabolismo de estrógenos en las fumadoras. La disminución en el riesgo es más fuerte en las fumadoras actuales y las posmenopáusicas. Se encuentra de manera constante que las fumadoras actuales tienen un riesgo de 20 a 50% menor que las que nunca fumaron. No se ha establecido bien la correlación dosis-respuesta con la duración e intensidad del tabaquismo. Sin embargo aun faltan estudios adicionales al respecto. (11)

Algunos factores dietéticos se han señalado como riesgo de cáncer de endometrio en varios estudios epidemiológicos analíticos y ecológicos. Se han sugerido que enfermedades como la diabetes, hipertensión, vesiculopatías, tiroidopatías y el hirsutismo aumentan el riesgo de cáncer endometrial pero los hallazgos no son constantes.

El estudio y la atención de toda paciente con hemorragia postmenopáusica debe iniciar con una historia clínica completa, exploración física detallada y estudios de patología que son tomados como patrones de referencia.

En el estudio del endometrio es importante realizar una biopsia endometrial, ultrasonido trasvaginal o histeroscopia (con toma de biopsia de alguna lesión sospechosa). (Ver anexo 1)

El ultrasonido trasvaginal debe realizarse en aquellas pacientes con factores de riesgo para hiperplasia endometrial y cáncer de endometrio, tales como el uso de tamoxifeno, obesidad, diabetes e hipertensión. Así la hemorragia postmenopáusica es una indicación para realizar el estudio detallado del endometrio y no se considera apropiado solicitar un ultrasonido transabdominal para evaluar el endometrio en este tipo de pacientes.

En pacientes con hemorragia postmenopausica si el grosor endometrial es uniforme, menor a 5 mm se puede excluir el diagnostico de hiperplasia endometrial o carcinoma lo que reduce la probabilidad de enfermedad endometrial en un 2.5%. **(9) Se debe realizar una toma de muestra endometrial si existe un engrosamiento difuso o un engrosamiento focal del endometrio de 5 mm o más. Si se realiza la combinación de hemorragia postmenopáusica con el grosor endometrial logramos una sensibilidad del 92% y una especificidad del 56% para establecer el diagnóstico de cáncer de endometrio.**

El ultrasonido trasvaginal permite indicar el tipo de anomalía que está siendo vista dentro del grosor endometrial, por ejemplo la hiperplasia endometrial, pólipos o cáncer de endometrio. La hiperplasia endometrial afecta todo el endometrio, esta se observa como lesiones quísticas en el grosor endometrial. Los pólipos se observan como áreas de mayor grosor focal, el pólipo puede ser visto si se introduce a la cavidad uterina suficiente líquido para causar separación y distensión de sus paredes. El cáncer de endometrio, puede observarse como pólipo con hiperplasia endometrial, o bien un tumor endometrial heterogéneo amplio irregular. La confirmación es histológica en todos los casos. La biopsia endometrial está indicada si la cavidad endometrial es irregular, el endometrio tiene lesiones difusas o localizadas con un grosor mayor a 5 mm o si todo el endometrio no ha sido adecuadamente evaluado. El ultrasonido trasvaginal también nos permite identificar patología ovárica, incluyendo quistes de ovario secretores de estrógenos como causa del sangrado uterino anormal. Los ovarios están atróficos en la mayoría de las pacientes postmenopáusicas y no pueden ser visualizados en el 20% de las pacientes.

Varios investigadores han utilizado el ultrasonido trasvaginal para realizar el estudio de la paciente con sangrado postmenopáusico. Por lo que se han llevado a cabo varios estudios prospectivos multicéntricos para validar el concepto que un eco endometrial adelgazado en la mujer

postmenopausica con sangrado excluye el diagnóstico de cáncer y evitando la toma innecesaria de muestra endometrial la cual causa disconfort en las pacientes. (Ver anexo 3)

En febrero del 2009 el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología acordó que un eco endometrial por ultrasonido trasvaginal de 4 mm o menos tiene un riesgo de malignidad de uno en 917 por lo tanto no se requiere toma de biopsia. (10). Si se realiza una biopsia endometrial en dichas pacientes es muy común no obtener tejido o si este está presente puede ser insuficiente para poder ser evaluado. Sin embargo el ultrasonido trasvaginal ha mostrado una limitación significativa. Se trata de un procedimiento técnico que no siempre da resultados significativos. Ya que no todos los úteros producirán un eco endometrial fiable. De esta manera cirugías previas, coexistentes con leiomiomas, una orientación axial del transductor, obesidad marcada y adenomiosis pueden causar incapacidad para evaluar en forma confiable el endometrio. En estos casos la literatura recomienda la infusión de solución salina dentro de cavidad uterina.

En las muestras citológicas obtenidas del endometrio se aprecia una mejor conservación de las células y tienen concentraciones mayores de células benignas y malignas. A pesar de que existen células aisladas y pequeños grupos, gran parte del material está en la forma de microbiopsias, que pueden ser difíciles de valorar en una preparación citológica. Con experiencia el estudio cuidadoso de los cúmulos laxos de células, permitirá una valoración precisa de los criterios en cuanto al núcleo, pero en la práctica es más fácil valorarlos en material preparado en forma de bloques celulares.

JUSTIFICACION

La hemorragia postmenopáusica constituye el 19% del total de la consulta externa del servicio de ginecología. Su importancia de estudio radica en que del total de pacientes afectadas por este síntoma aproximadamente el 15% según lo reportado en la literatura médica mundial puede ser secundario a un carcinoma de endometrio, por lo que identificar los factores de riesgo que guardan una relación mayor con el desarrollo de cáncer endometrial permitirá establecer su diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno, mejorando con ello el pronóstico de la paciente.

Se han reportado varios factores de riesgo asociados al desarrollo del cáncer, sin embargo en nuestro universo de trabajo de acuerdo a lo observado en la consulta externa existen pacientes que no muestran factores asociados y aun así cuentan con diagnóstico de cáncer endometrial.

Los resultados y conclusiones de esta investigación podrán ser utilizados de referencia para mejorar la vigilancia y el seguimiento de nuestras pacientes lo cual ayudaría a identificar a las pacientes con mayor probabilidad de presentarlo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En las pacientes con cáncer de endometrio pueden existir ciertos factores que la literatura ha referido, en nuestro hospital existen algunos estudios relacionados con hemorragia postmenopáusica y cáncer de endometrio, sin embargo no han sido enfocados a identificar los factores de riesgo de nuestra población. Por tal motivo surge la siguiente pregunta de investigación.

¿CUALES SON LOS FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL DESARROLLO DE CÁNCER DE ENDOMETRIO EN PACIENTES DIAGNOSTICADAS CON HEMORRAGIA POSTMENOPAUSICA EN NUESTRA POBLACIÓN?

HIPÓTESIS

El cáncer de endometrio en pacientes con hemorragia postmenopáusica, se encuentra asociado con factores de riesgo como es el grosor endometrial mayor o igual a 5 mm, obesidad, uso de hormonales y/o patología crónica degenerativa.

OBJETIVO GENERAL:

Identificar los factores de riesgo asociados al desarrollo de cáncer de endometrio en pacientes diagnosticadas con hemorragia postmenopáusica en el servicio de ginecología.

OBJETIVOS ESPECIFICOS.

Definir la relación que guarda el grosor de la línea endometrial con el cáncer de endometrio.

Determinar si la edad de aparición de la menarca y menopausia se considera factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de endometrio.

Enunciar si la obesidad guarda una relación con el desarrollo de cáncer de endometrio.

Establecer si el uso de hormonales se asocia con un mayor riesgo de cáncer endometrial.

Evaluar la posible asociación entre cáncer de endometrio y enfermedades crónico degenerativas

MATERIAL Y METODOS:

UNIVERSO DE TRABAJO: El estudio se realizará en el hospital de ginecología y obstetricia número 3 del Centro Médico Nacional La Raza, con las pacientes que acuden a consulta externa del servicio de ginecología

TAMAÑO DE LA MUESTRA: Quedará integrada por el total de pacientes con diagnóstico confirmado de cáncer de endometrio y antecedentes de estudio por hemorragia postmenopáusica, atendidas en un año (junio del 2010 a mayo del 2011), más un grupo de control que será equivalente a la cantidad total de los casos.

TÉCNICA DE MUESTREO: Se realizará muestreo no probabilístico de serie de casos consecutivos discontinuos.

DISEÑO: Se trata de un estudio no experimental, transversal, retrospectivo de casos y controles. Abierto.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

GRUPO DE ESTUDIO:

Definición de caso: Pacientes con diagnóstico de cáncer de endometrio cuya primera manifestación fué con hemorragia postmenopáusica.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Pacientes con diagnóstico de cáncer de endometrio que se manifestó con hemorragia postmenopáusica vista en el periodo comprendido de junio del 2010 a junio del 2011.

Historia clínica completa.

Que se haya realizado ultrasonido pélvico.

Contar con biopsia de endometrio.

Con reporte histopatológico de cáncer de endometrio.

Sin cáncer cervicouterino.

Con expediente completo para poder recabar la información necesaria.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes con hemorragia postmenopáusica cuyo origen sea el siguiente:

Tratamiento a base de anticoagulante

Insuficiencia renal crónica

Insuficiencia hepática

Antecedente de trauma pélvico

Cirugía ginecológica reciente

GRUPO CONTROL:

Definición de control: Pacientes sin cáncer de endometrio cuyo único síntoma sea la hemorragia postmenopáusica.

CRITERIOS DE INCLUSION:

Pacientes con sangrado postmenopáusico vista en el periodo comprendido de junio del 2010 a mayo del 2011.

Historia clínica completa.

Que se haya realizado ultrasonido pélvico.

Contar con biopsia de endometrio.

Con reporte histopatológico **negativo** a cáncer de endometrio.

Sin cáncer de endometrio.

Con expediente completo para poder recabar la información necesaria.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes con hemorragia postmenopáusica cuyo origen sea el siguiente:

Coagulopatía

Diátesis hemorrágica

Insuficiencia renal crónica

Insuficiencia hepática

Antecedente de trauma pélvico.

Cirugía ginecológica reciente.

Cáncer cervicouterino.

MUESTRA:**METODOLOGÍA:**

Se realizara la identificación de las pacientes por medio del registro de hoja diaria de la consulta externa de ginecología, así como del registro de biopsias de endometrio realizadas en el periodo de junio del 2010 a junio del 2011. Una vez identificados los casos atendidos durante todo el año, se seleccionaran los controles pareando de acuerdo a la edad, índice de masa corporal y enfermedades crónico-degenerativas. Un control por cada caso.

Se elaborará una hoja de captura de datos, donde se registraran variables demográficas, resultados de estudios anatomopatológicos, resultados de estudios radiológicos,

Los resultados de los ultrasonidos se recabaran en el servicio de radiología, expediente clínico o por medio de archivo electrónico (sistema SYNAPSERIS) del hospital de ginecoobstetricia número 3.

La información se recabará en la hoja de recolección de datos los hallazgos ultrasonográficos y anatomopatológicos se recabarán del expediente clínico y electrónico.

VARIABLES:**INDEPENDIENTE: Cáncer de endometrio.**

DEFINICION CONCEPTUAL: Tumor maligno que se origina en el epitelio de la mucosa que reviste la cavidad del cuerpo del útero por encima del límite superior del istmo uterino.

DEFINICION OPERACIONAL: Se realizará el diagnóstico de cáncer de endometrio mediante el resultado de reporte histopatológico.

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa.

ESCALA DE MEDICION: Dicotómica.

VARIABLES DEPENDIENTES:

Grosor endometrial.

DEFINICION CONCEPTUAL: El endometrio es la mucosa que reviste la cavidad uterina. Por ecografía es posible observar dos capas la capa basal la cual es ecogénica y la capa funcional la

cual es relativamente hipoecoica. La medición del grosor de ambas es lo que denominamos grosor endometrial.

DEFINICION OPERACIONAL: Medida del grosor endometrial realizada por ultrasonido pélvico o trasvaginal.

ESCALA DE MEDICION: Cuantitativa.

CATEGORIAS O INDICE: De razón.

EDAD:

DEFINICION CONCEPTUAL: Cantidad en años, meses y días cumplidos a la fecha de aplicación del estudio.

DEFINICION OPERACIONAL: La edad que la paciente manifestó al momento del diagnóstico.

TIPO DE VARIABLE: Cuantitativa.

ESCALA DE MEDICION: De razón. Continua.

INDICE DE MASA CORPORAL:

DEFINICION CONCEPTUAL: El índice de masa corporal es el cociente entre el peso de una persona y su altura (expresada en metros) elevada al cuadrado.

DEFINICION OPERACIONAL: Resultado de dividir el peso entre la talla al cuadrado registrado en el expediente al momento del diagnóstico.

TIPO DE VARIABLE: Cuantitativa

ESCALA DE MEDICION: Intervalo.

EXPOSICIÓN A HORMONALES:

DEFINICION CONCEPTUAL: Ingesta de cualquier medicamento cuyo principio activo sean los estrógenos.

DEFINICION OPERACIONAL: Se considerará exposición a hormonales cuando la paciente haya utilizado etinilestradiol por un periodo igual o mayor de 2 años.

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa

ESCALA DE MEDICION: Dicotómica.

ENFERMEDADES CRÓNICO DEGENERATIVAS:

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Las enfermedades crónico degenerativas, son padecimientos regularmente asociadas con la edad y el envejecimiento. De este grupo cabe resaltar las más importantes y que son un problema de salud pública como la Diabetes Mellitus y la Hipertensión Arterial.

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Antecedente de hipertensión arterial sistémica crónica y diabetes gestacional registrados en el expediente clínico.

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa

Escala de medición: Nominal

DE CONFUSION:

TABAQUISMO:

DEFINICION CONCEPTUAL: Un fumador es una persona que ha fumado diariamente durante el último mes cualquier cantidad de cigarrillos incluso uno.

DEFINICION OPERACIONAL: Antecedente de tabaquismo registrado en el expediente clínico especificando en caso de contar con la información el tiempo en que la paciente ha fumado.

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa

ESCALA DE MEDICION: Dicotómica.

ANALISIS ESTADISTICO:

Se utilizara estadística descriptiva para las variables cuantitativas y cualitativas. Se calculará el Odds ratio y sus intervalos de confianza, así como un análisis de regresión logística para analizar los efectos de las variables. Se utilizo estadística descriptiva. Además de cálculo de OR para cada factor de riesgo estudiado. Utilizando el programa estadístico SPSS de IBM versión 19 y epidat 3.1 de la PAHO.

RECURSOS:

Recursos humanos:

Tesista el cual se encargará de la búsqueda, recolección de información, así como del análisis de la misma.

Recursos físicos:

Revisión del expediente clínico y electrónico.

Hojas diarias de consulta externa del servicio de ginecología.

Se recabara información del SINAPSERIS.

Servicio de anatomía patológica del hospital.

Recursos financieros:

Los recursos financieros serán sustentados por el médico residente.

CONSIDERACIONES ETICAS:

Este estudio no requiere de consentimiento informado ya que la información será recabada del expediente clínico.

Se garantiza confidencialidad en la información obtenida y en la identidad del paciente.

El proyecto de investigación será sometido a revisión y aceptación por parte de un Comité de Investigación del hospital.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se atendieron en total a 200 pacientes por hemorragia postmenopáusica en la consulta externa de Ginecología y Oncología. De este total el 25% fue diagnosticadas con cáncer de endometrio como causa de la hemorragia postmenopáusica y el 75% con patología benigna de la siguiente manera.

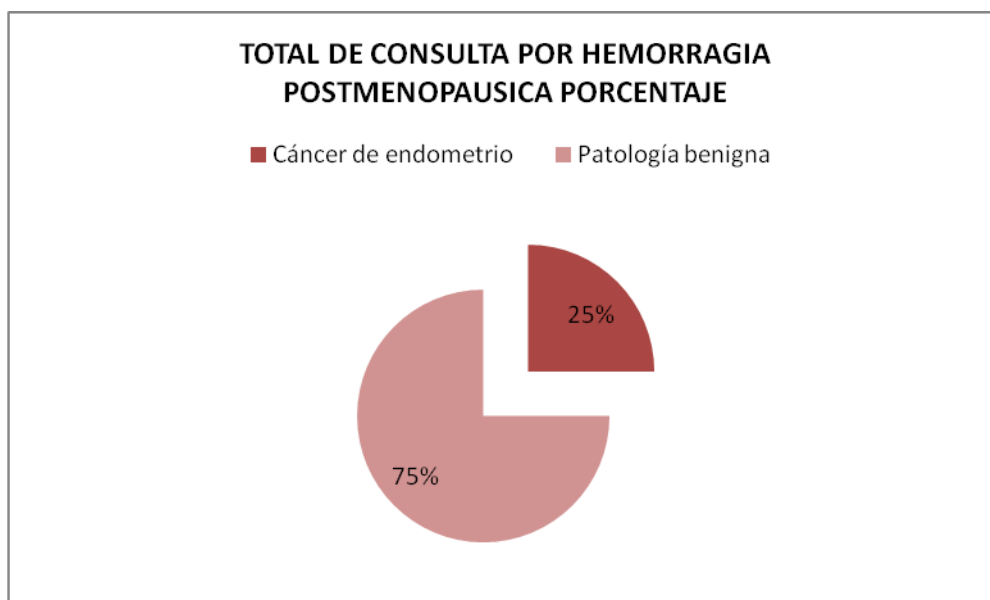


Fig 1: Total de pacientes con hemorragia postmenopáusica atendidas en la consulta externa de Ginecología y Oncología durante el periodo comprendido de junio del 2010 a mayo del 2011.

Las principales causas de hemorragia postmenopausica para el grupo de controles fue: 19.5% hiperplasia simple sin atipia, 13.5% endometrio atrófico, 15% endometrio proliferativo, 7.5% inflamación crónica inespecífica, 7.5% endometrio secretor anormal disincrónico, 7.5% no posible identificar endometrio, 1.5% hiperplasia endometrial compleja sin atipia, 1.5% pólipo endometrial, 1.5% escaso fragmento endocervical.

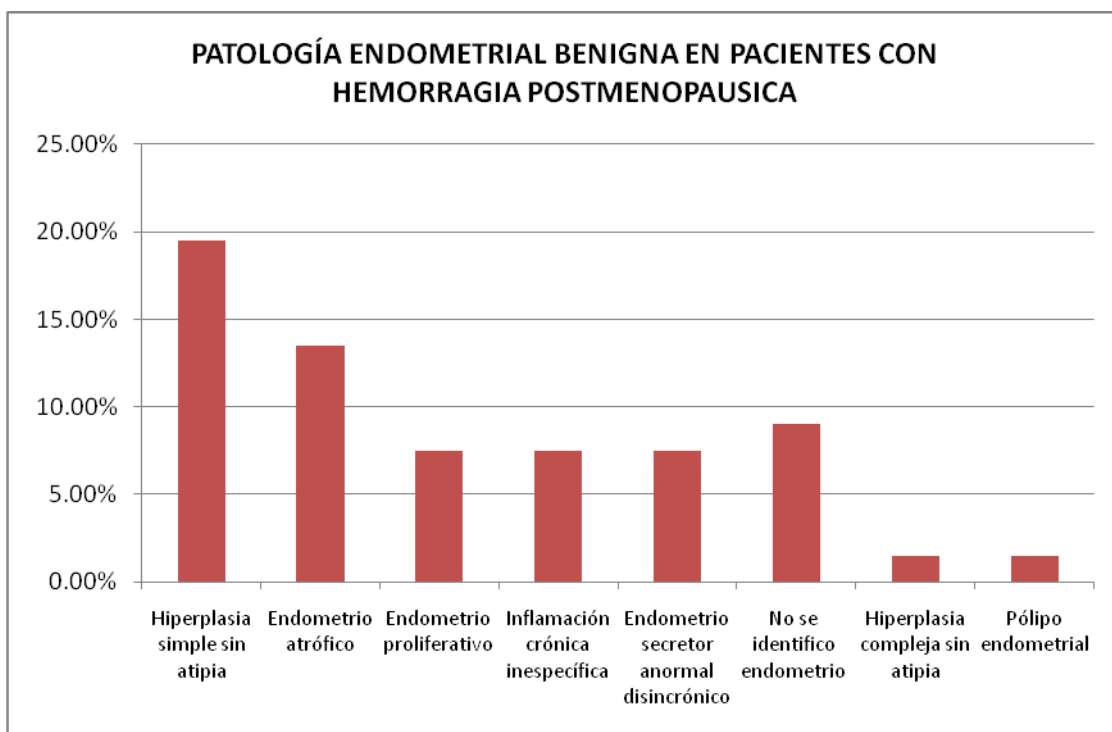


Fig 2. Patología benigna como causa de la hemorragia postmenopáusica registrada en el grupo control (50 Pacientes).

De los 200 casos registrados en los registros de consulta externa y SYNAPSERIS se incluyeron 50 pacientes en el grupo de estudio de acuerdo a los criterios de inclusión; el grupo control fue pareado por edad, edad de inicio de la menarca y menopausia. Se obtuvieron los siguientes resultados.

En el grupo de estudio, la media de edad fue 62 años, mediana de 62.3 años. La media de inicio de la menarca fue 12 años, mediana de 12.3 años. La media para la menopausia fue de 49 años y la mediana de 46.9 años.

En el grupo control la media de edad fue de 53 años, moda 49 años y mediana de 56.3. La media de inicio de la menarca fue 12 años, la mediana 12.5 años y la moda de 12 años. La media para la menopausia fue 49 años, la mediana 47.6 años y la moda de 50 años.

Para la realización del análisis estadístico se realizaron subgrupos de acuerdo con la exposición al factor de riesgo. Se encontró una asociación directa entre la diabetes mellitus tipo 2, el grosor endometrial y el riesgo de presentar cáncer de endometrio (OR 1, IC 95% y OR 1.12 IC 95% respectivamente).

En cuanto a establecer la asociación del índice de masa corporal como factor de riesgo para el desarrollo del cáncer de endometrio, si bien no fue posible mostrar esta asociación, la mayoría de las pacientes diagnosticadas con hemorragia postmenopáusica incluidas en el estudio presentan obesidad como lo ilustra la siguiente gráfica.

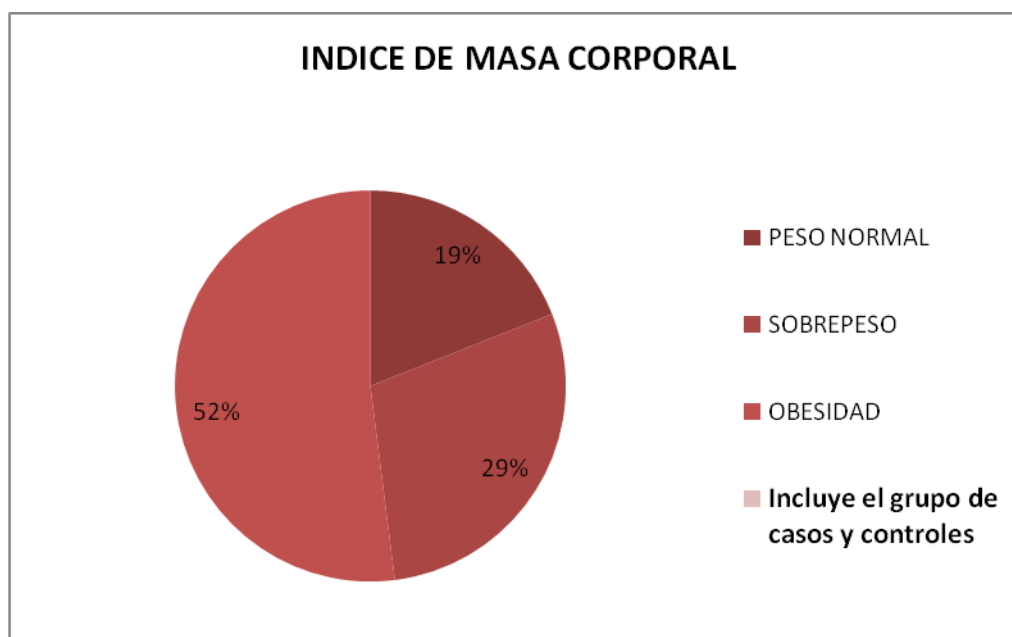


Fig 3. Gráfica del índice de masa corporal de las pacientes sometidas en nuestro estudio.

No se pudo establecerse la asociación entre obesidad (determinada como un índice de masa corporal mayor a 30) (OR 0.9, IC 95%), hipertensión arterial sistémica crónica (OR 0.3, IC95%) y exposición a hormonales (OR 0.8, IC95%) como factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de endometrio. A pesar de que no fue posible demostrar la asociación en nuestro grupo de estudio probablemente requiera incluir más pacientes para poder demostrar la asociación.

La variedad histológica más frecuente en las pacientes con diagnóstico de cáncer de endometrio fue el carcinoma de tipo endometriode como lo demuestra la siguiente gráfica.

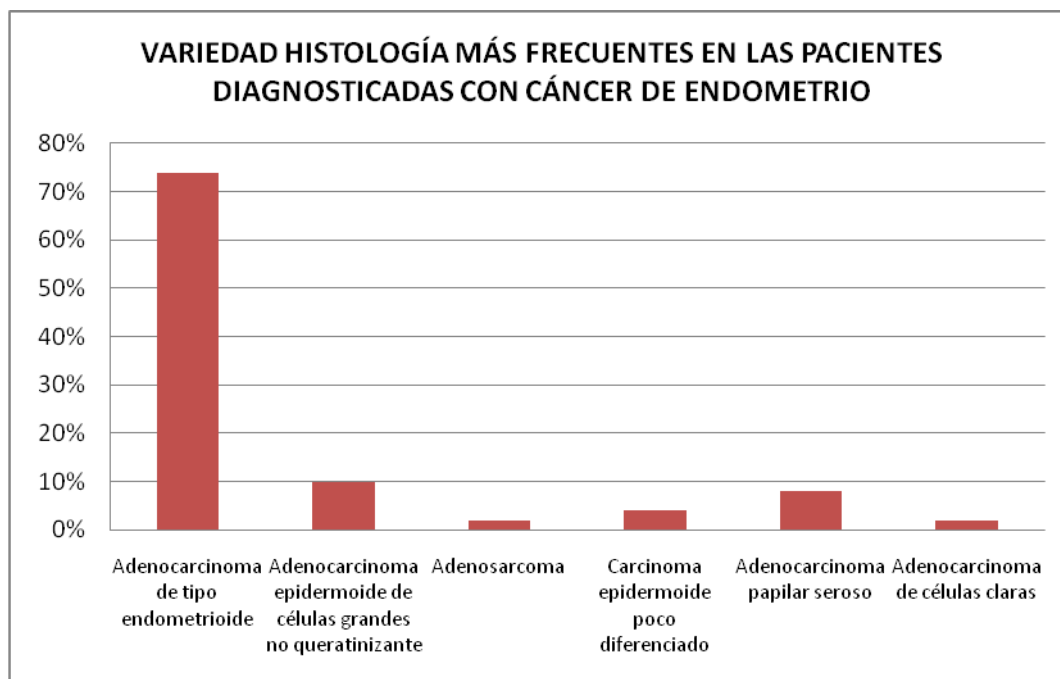


Fig 4. Variedad histológica más frecuente.

Se tuvo que eliminar la edad del primer embarazo y el uso de tamoxifeno como factores de riesgo ya que este dato no fue posible recabarlos en todas las pacientes, lo cual nos impedía hacer el análisis estadístico.

DISCUSIÓN:

En nuestro hospital se cuentan con algunos estudios sobre el cáncer de endometrio sin embargo estos no incluían todos los factores de riesgo tomados en cuenta en nuestro estudio.

En una revisión realizada por Hernández en el 2008 publicado en la revista Mexicana de Ginecología logró establecer que el grosor endometrial mayor a 5 mm guarda relación con el cáncer de endometrio, en nuestro estudio se pudo demostrar de igual manera la relación que guarda el grosor endometrial con el desarrollo de cáncer de endometrio (OR 1.12 IC 95%). Otro metanálisis desarrollado por Smith determinó que un grosor endometrial igual o mayor a 5 mm permite la detección del 96% de los casos con un falso positivo del 39%.

Weber 1999, realizó un estudio publicado en la revista del Colegio Americano de Ginecología y obstetricia logrando demostrar la asociación entre la diabetes mellitus y el desarrollo de cáncer de endometrio (OR 3.50; 95% CI 0.99, 12.33; $P = 0.052$). Por nuestra parte también pudimos establecer esta asociación. (OR 1, IC 95%). En ese mismo estudio también identificó la relación directa del peso con el desarrollo de cáncer de endometrio (OR 1.02 per kg; 95% CI 1.01, 1.04; $P = 0.018$). En nuestro estudio desde el punto de vista estadístico no se pudo establecer esta relación.

Sorosky 2008, en su artículo publicado en el colegio americano de ginecología y obstetricia mencionó que la hipertensión arterial sistémica crónica se relaciona con la obesidad y la diabetes mellitus pero no puede ser considerado factor independiente causal de cáncer de endometrio, lo cual pudimos comprobar en nuestro estudio ya que no fué posible demostrar la asociación de hipertensión arterial sistémica crónica con el desarrollo de cáncer de endometrio como factor único.

Elliut 2003, en su artículo publicado en la revista Escandinava de Ginecología y Obstetricia encontró que el uso de terapia hormonal de reemplazo incrementa hasta 10 veces el riesgo de presentar cáncer de endometrio sin embargo en nuestro estudio no fue posible demostrar la relación.

Al igual que en la literatura mundial en nuestro estudio demostramos que la variedad histológica más frecuentemente identificada en las pacientes diagnosticadas es el adenocarcinoma endometriode.

Tuvimos que eliminar el dato de edad del primer embarazo y el uso de tamoxifeno como factor de riesgo ya que no contábamos con esta información en todas las pacientes.

CONCLUSIONES:

Los factores de riesgo que más se asocian con la hemorragia postmenopáusica y el cáncer de endometrio son un eco endometrial igual o mayor a 5 mm y la presencia de diabetes mellitus tipo 2. Por desgracia no fue posible establecer la relación entre hipertensión arterial sistémica crónica, exposición a hormonales ni obesidad como lo reporta la literatura mundial, quizá sea necesario incrementar el tamaño de la muestra para definir si estos factores pudieran estar involucrados en el desarrollo de cáncer de endometrio ya que existe un pequeño porcentaje de pacientes que aparentemente no presentan ningún factor de riesgo a las que se les sigue diagnosticando con cáncer como causa de la hemorragia postmenopáusica.

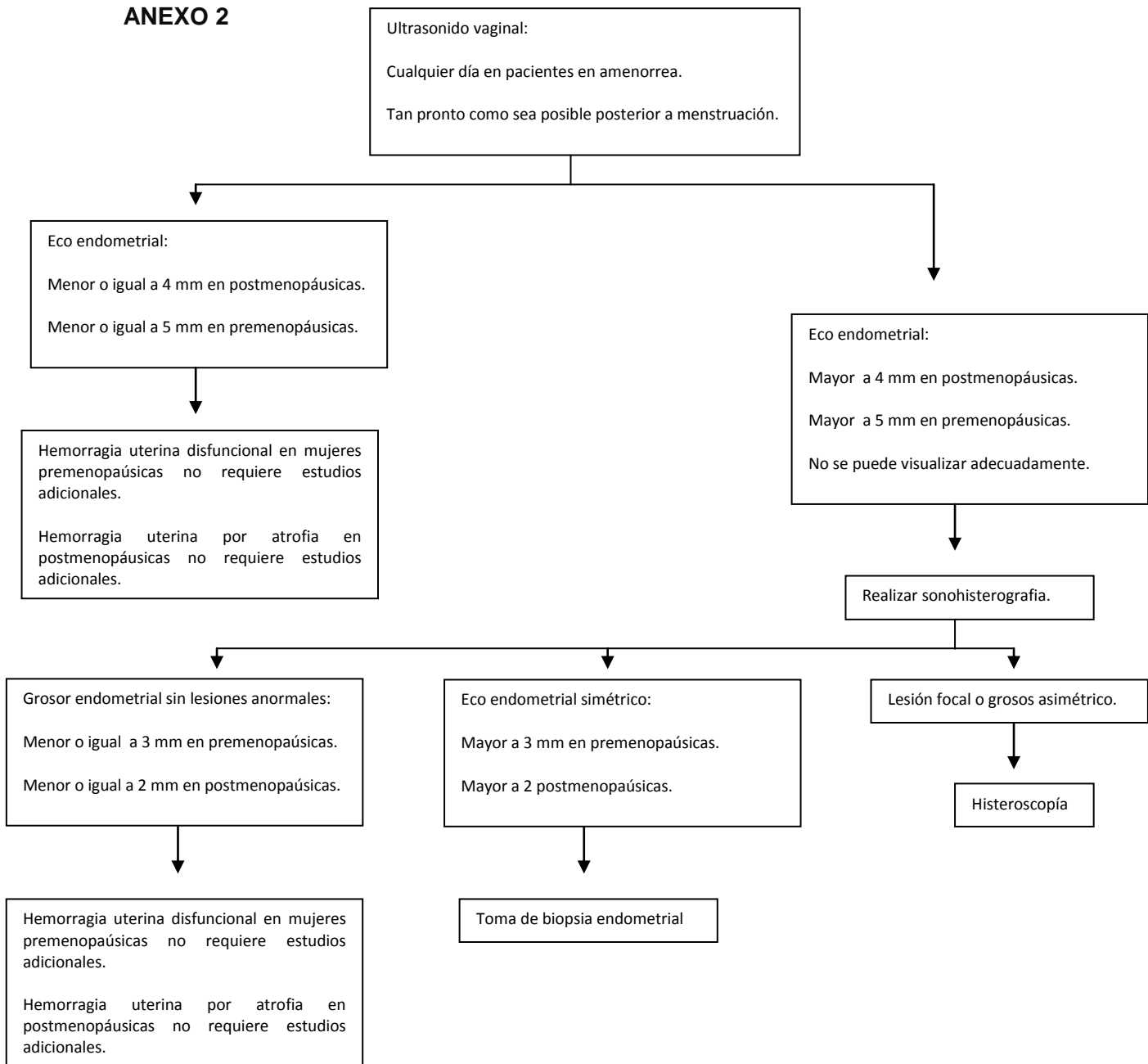
Hoy en día se han establecido diversas líneas de investigación para intentar relacionar el uso de tamoxifeno y la edad de la primera gesta como factores de riesgo para cáncer de endometrio sin embargo en este estudio se eliminó por no contar con los datos registrados en expediente electrónico. Podría realizarse un nuevo estudio en nuestra población para intentar establecer esta relación. Así como el probable efecto protector del tabaquismo en el desarrollo de cáncer de endometrio.

Como puede verse podrían establecerse nuevas líneas de investigación al respecto y no considerar como verdaderos factores de riesgo los reportados en la literatura universal. Ya que recordemos que los factores de riesgo deben ser ajustados para el tipo de pacientes vistas en nuestro universo de trabajo.

BIBLIOGRAFIA:

1. Steven R. Goldstein, MD. The role of transvaginal ultrasound or endometrial biopsy in the evaluation of the menopausal endometrium. *AJOC*. Julio 2009.
2. Hernández, J. A. Evaluación de la hemorragia uterina posmenopáusica mediante biopsia de endometrio mediante histeroscopia contra biopsia de endometrio con aspiración manual endouterina en el consultorio. *Ginecología y obstetricia en México*. 2009 , 504-507.
3. Ann Weber. Risk factors for endometrial hyperplasia ad cancer among women with abnormal bleeding, *Obstetrics and gynecologist*, April 1999: 594-598.
4. Sorosky, J. I. Cáncer de endometrio. *American College of Obstetricians and gynecologist* , 2008: 436-447.
5. Peungjesada, S. (2009). Magnetic Resonance Imaging of Endometrial Carcinoma. *Lippincott Williams & Wilkins*, 2009: 601-608.
6. Solivan, P. T. Limited Public Knowledge of Obesity and Endometrial Cancer Risk. *American college of obstetricians and gynecologist* , 2008: 835-842.
7. Pickar J H. Is bleeding a predictor of endometrial hyperplasia in postmenopausal women receiving hormone replacement therapy?, *Obstetric and Gynecology*, 1997:178-183.
8. Jackie Elliott. The value of outpatient hysteroscopy in giagnosing endometrial pathology in postmenopausal women with and without hormone replacement therapy. *Acta Obstetricia and gynecology Scandinava*, 2003: 1112-1119.
9. Gupta J K. Ultrasonographic endometrial thickness for diagnosis endometrial pathology in women with postmenopausal bleeding a meta-analysis. *Acta Obstetricia y gynecologica scandinava*, 2002: 799-816
10. Goldstein S. Modern evaluation of the endometrium. *ACOG*, july 2010: 168-176.

ANEXO 2



ANEXO 3.

Estudios prospectivos del grosor endometrial y el diagnóstico de cáncer en mujeres postmenopáusicas con sangrado.				
Estudio	Grosor endometrial	Número de mujeres	Cáncer	Valor predictivo negativo
Karlsson et al,1995	4 o menos	1168	0	100
Ferrazzi et al, 1996	4 o menos	930	2	99.8
	5 o menos		4	99.6
Gull et al, 2000	4 o menos	163	1	99.4
Epstein y valentin, 2001	5 o menos	97	0	100
Gull et al, 2003	4 o menos	394	0	100

ANEXO 4.**CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO.**

CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO		
TIPO I	TIPO II	FAMILIAR
Bajo grado	Alto grado	Lynch II
Mínima invasión al miometrio	Mayor invasión al miometrio	HNPCC
Se origina a partir de la hiperplasia endometrial	Seroso o células claras	
Perimenopausia		
Relacionada a estrógenos		
Mujeres jóvenes		
Obesas		

HNPCC:poliposis hereditaria cancer colorrectal. (Sorosky, 2008)

ANEXO 5.**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL****HOJA DE RECOLECCION DE DATOS**

NOMBRE:

NSS:_____

EDAD:_____

COMORBILIDAD: HIPERTENSION ARTERIAL SISTEMICA CRONICA SI NO

DIABETES MELLITUS TIPO----- SI NO

EDAD DE LA MENARCA:

EDAD DE LA MENOPAUSIA:

INDICE DE MASA CORPORAL: PESO NORMAL () SOBREPESO () OBESIDAD ()

PESO:----- TALLA:----- IMC:-----

ULTRASONIDO: ABDOMINAL/TRASVAGINAL/TRANSPERINEAL

GROSOR ENDOMETRIAL:

MENOR O IGUAL A 5 MM

MAYOR A 5 MM

DIAGNOSTICO DE CANCER DE ENDOMETRIO: SI

NO

EXPOSICION A HORMONALES (ETINILESTRADIOL) : SI

NO

DURACION DEL TRATAMIENTO: MENOR 2 AÑO 2-3 AÑOS MAYOR 3 AÑOS