



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO

¿ ES LA HISTEROSCOPIA UNA HERRAMIENTA
CONFIABLE PARA DIAGNÓSTICO TEMPRANO DE
LESIONES PRECANCEROSAS ENDOMETRIALES Y
CÁNCER ENDOMETRIAL?

TESIS
QUE REALIZA PARA LA ACREDITACIÓN DE LA
ESPECIALIDAD DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA.

PRESENTA

EL DR. HÉCTOR JAVIER GÓMEZ ROSAS



HOSPITAL ESPAÑOL

PROFESOR ASESOR

DR. MANUEL ALVAREZ NAVARRO

PROFESOR TITULAR

DR. MANUEL ALVAREZ NAVARRO

MÉXICO D.F.

2013



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.

AUTORIZACIONES

DR. MANUEL ALVAREZ NAVARRO
JEFE DE ENSEÑANZA DEL HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO

DR. MANUEL ALVAREZ NAVARRO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO

DR. MANUEL ALVAREZ NAVARRO
ASESOR DE TESIS

Agradecimientos y Dedicatoria

A mis padres, cuyo ejemplo de trabajo, honestidad y amor alimentan el deseo de seguir adelante

A la memoria de mi hermano Evaristo, mi principal impulsor para que yo fuera médico.

A mi esposa María Rosa, mi eterna compañera, mi pilar y sostén, gracias por lo que hemos aprendido juntos.

A mis hijos Paulo, Héctor, Mariel, Angel y Estíbaliz con todo mi amor, son mi motivo y razón.

A mis hermanos Deyanira, Omar, Cuauhtemoc por su apoyo incondicional

Al Doctor Miguel Arriaga Gamboa por su gentileza.

A todos mis maestros por sus enseñanzas

A los Doctores Enrique Gutierrez Murillo (QEPD), Pablo Gutierrez Escoto, Xavier Aguirre Osete, por sus enseñanzas y sobre todo por su amistad.

A mi Maestro Doctor Manuel Alvarez Navarro por su vocación de enseñanza, por su paciencia, por su asesoría, por su ética, por su ejemplo y don de gentes, gracias.

INDICE

Introducción.....	5
Antecedentes Históricos	7
Justificación y objetivos	11
Material y métodos	19
Resultados	21
Discusión	39
Conclusiones	41
Bibliografía	43

¿ES LA HISTEROSCOPIA UNA HERRAMIENTA CONFIABLE PARA DIAGNÓSTICO TEMPRANO DE LESIONES PRECANCEROSAS ENDOMETRIALES Y CÁNCER ENDOMETRIAL?

DR HÉCTOR JAVIER GÓMEZ ROSAS

INTRODUCCION

“Observa....Medita.... y vuelve a observar”.

Esta frase que escuchamos en las magistrales cátedras de nuestros maestros y que se ha atribuido a un gran número de grandes científicos es, para algunos investigadores como los Doctores Donato Alarcón Segovia y Juan Ramón de la Fuente, la premisa o lema secular de la Filosofía científica Baconiana (Francis Bacon Londres 1561-1626) (1). Para otros, como el Doctor José Joaquín Izquierdo la frase es autoría del eminente fisiólogo Francés Claude Bernard (Saint Julien 1813- Paris 1818) y venturosamente citada por el gran fisiólogo Ruso Ivan Petrovich Pavlov (Riazan 1849 – San Petersburgo 1936), y que sin duda el mismo Doctor Izquierdo analizó y validó como sustento de la investigación científica (2); ésta premisa pues, no puede menos que ser aplicada a una de las técnicas de la medicina moderna, y que no debemos aislar puramente en ese apartado de técnica, porque si bien se sustenta en la investigación

observacional, ese mismo hecho la convierte en parte de la investigación científica... en ciencia...en técnica... y en arte... a la histeroscopia.

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

La endoscopía (de endo - y - scopia) que la real academia española de la lengua la define como una técnica de exploración visual de una cavidad o conducto del organismo(3), surge como una necesidad o sana curiosidad del hombre por conocer el interior del cuerpo humano en funcionamiento (ya entonces era capaz de conocerle en cadáveres y de manera inerte) y ya desde la Grecia y Roma antiguas existían instrumentos para tal fin, como los hallados en las ruinas de Pompeya.

Se atribuye al doctor Phillip Bozzini (25 de Mayo de 1773 - 4 de Abril de 1809) médico nacido en Mainz, Alemania, quien desarrolló su actividad profesional en Frankfurth, y que entre otras cosas era un apasionado de las matemáticas, la física y la primitiva aeronáutica, en 1805 creó el primer tubo capaz de transmitir la luz y al mismo tiempo observar a su través y que posteriormente, otro médico, Antonin Jaques Desormeaux perfeccionó en 1853, con lo que fue el primero en realizar una endoscopía terapéutica en un ser vivo con éxito y además el iniciador en introducir el término "endoscopía" en la academia de ciencias de Paris (4).

Es finalmente el Comandante y médico D.C. Pantoleoni quien precedió a todos en efectuar la observación del interior de la cavidad

uterina hacia el año de 1869 y en hacer una descripción morfológica ante la presencia de una lesión compatible con pólipo endometrial y aún más, el pionero en la realización de un procedimiento terapéutico histeroscópico al hacer la fulguración química con nitrato de plata aplicado directamente a un pólipo endometrial, y es considerado por tanto el padre de la histeroscopia. Los doctores Morris (1893) y Bumm (1895) fueron los primeros en aplicar técnicas operatorias por vía histeroscópica en una época en la que no se disponían de los medios adecuados para su realización, intentando, aunque no sabemos si con éxito, la extracción de pólipos de la cavidad endouterina (5).

S. Duplay and S. Clado, en 1898, dos ginecólogos Franceses quienes escribieron el primer compendio de histeroscopia y cuyo endoscopio era un tubo abierto con una fuente de luz alimentado por una rudimentaria batería eléctrica. Además, RT Morris en 1893 agregó un obturador interior capaz de suprimirse una vez que el instrumento era introducido en la cavidad uterina (6, 7).

Desde el inicio del siglo XX y hasta finales de la década de los 30's el avance de la endoscopia se hizo más patente en otras áreas de la medicina como en la urología y la cirugía general a través de la laparoscopia, dejando a un lado al desarrollo de la histeroscopia

como una técnica endoscópica porque representaba ciertas dificultades técnicas en virtud de las características anatómicas propias del órgano relacionadas al grosor de la pared uterina, haciendo un tanto complicada la distensión y requiriendo de mantener una mayor presión del medio usado para permitir la visualización así como la dificultad para el abordaje transcervical en comparación con el uretral (8). Norment, quien en 1943 retoma y da inicio a la histeroscopia moderna, adaptó una vaina exterior para poder alojar la lente en su interior y Fourestier (1952) aplicó la transmisión de luz por cuarzo con lo cual introdujo el término de "luz fría". Marleschki (9) es quien promueve una variante de utilidad práctica que dio a conocer como la "histeroscopia de contacto" en 1956, creando para ello un aparato de 4 mm con un prisma hacia donde se dirigía el haz luminoso creando así una fuente de luz virtual y lentes de 10 y 20 aumentos, sin dilatar el canal cervical y con una insuflación mínima de CO₂ o incluso sin ella, mismo instrumento que quienes tuvimos la suerte de asistir a nuestros maestros en la residencia de especialización en ginecología y obstetricia en algunos procedimientos quirúrgicos como parte de las rotaciones del servicio vimos usarles y que en un gesto por demás fuera de cualquier egoísmo y de quien brinda un conocimiento solo para iniciados nos

permitían la observación del interior de la cavidad uterina, con la consecuente admiración que causaba en quien tenía la inmensa fortuna de visualizarlo.

JUSTIFICACION Y OBJETIVOS.

Los avances tecnológicos y el cúmulo de experiencia observacional, así como un mejor conocimiento de la historia natural de la enfermedad han hecho de la histeroscopia una herramienta de extraordinaria utilidad en el diagnóstico y tratamiento de diversas enfermedades endouterinas, de las cuales no escapan las neoplasias tanto benignas como malignas. En la actualidad existe una gran inquietud respecto a su utilidad como elemento predictor o bien modulador en la evolución del cáncer endometrial.

El objetivo del presente trabajo es determinar mediante la revisión de la literatura si la histeroscopia es útil como una herramienta diagnóstica temprana que tenga la capacidad de anteponerse a la aparición de una neoplasia maligna o bien que tenga el poder de detectar el inicio o las fases muy tempranas del cáncer endometrial y así modificar la historia natural de la enfermedad con base en una terapéutica temprana y menos invasiva para bien de la paciente.

El Cáncer de endometrio es la cuarta causa de muerte por neoplasias malignas en la mujer en los países desarrollados, y en los EE UU se sitúa en el lugar número 6 en cuanto a causas de muerte

por neoplasias malignas con 7950 casos en 2010 y de 8190 en 2013 y responsable del 43,470 nuevos casos en 2010 y 49,560 en 2013 (10). Se mencionan las estadísticas norteamericanas en virtud de ser las más confiables, aunque se deben establecer las diferencias críticas y propias de nuestra población.

La posibilidad de desarrollar cáncer de endometrio en relación a la edad se establece de la siguiente manera, del nacimiento a los 39 años esta posibilidad es de 0.06% (es decir 1 en 1569), de los 40 a los 59 años de 0.071% (1 en 142), de los 60 a los 69 años es de 0.79% (Es decir 1 en 129), y finalmente en aquellas personas mayores de 70 años es de 1.23% (1 en 81), su importancia radica en el grupo poblacional hacia donde se deberán dirigir los esfuerzos para la detección temprana.

Otra cuestión ineludible en el momento actual es el Rango Relativo de Supervivencia a 5 años (que es el porcentaje de pacientes que viven un determinado tiempo después de que se les ha diagnosticado la enfermedad) y el cual depende entre otros factores de que la neoplasia está situada enteramente en el órgano de origen, en dicha situación, la supervivencia es cercana al 95.3%; cuando el cáncer se ha extendido más allá de los límites del órgano de origen rodeando directamente a los órganos y tejidos circunvecinos y/o

involucra a los ganglios linfáticos a través de las vías linfáticas regionales la supervivencia disminuye al 67.4%, y finalmente; cuando el cáncer se encuentra en partes del cuerpo remotas al sitio primario del órgano de origen ya sea por extensión directa o por metástasis discontinua a órganos distantes, tejidos, o a través de las vías linfáticas a ganglios linfáticos distantes, la supervivencia disminuye dramáticamente hasta un 23.1% (10), razón de peso para la detección temprana.

Uno mas de los elementos a considerar es el papel que juegan los estrógenos como causal de riesgo en el desarrollo del cáncer endometrial, especialmente cuando no se contrapone el efecto de las progestinas, que en asociación con la obesidad aumenta dramáticamente tal riesgo (10). Así mismo, existen otros factores que también aumentan el riesgo de desarrollar dicha patología y que son el uso de tamoxifeno, la menarquía temprana, menopausia tardía, nuliparidad al final de la edad reproductiva e historia de síndrome de ovario poliquístico. La terapia de reemplazo hormonal, siempre y cuando se acompañe de progestinas, no aumenta el riesgo de desarrollar cáncer endometrial, así como es bien sabido que los estrógenos por sí solos no están implicados en el desarrollo de otro tipo de cánceres uterinos. Es necesario mencionar que la infertilidad

así como el síndrome de Lynch (trastorno heredado y por el cual las personas afectadas tienen una probabilidad más alta que el resto de la población de padecer de cáncer colorrectal y otros tipos de cánceres; con frecuencia antes de los 50 años de edad. También se llama cáncer de colon sin poliposis hereditario y CCSPH) son factores predisponentes. Así mismo también hoy se sabe, que el embarazo y el uso de anticonceptivos orales otorgan cierta protección (10).

La obesidad ha sido relacionada consistentemente con el cáncer de endometrio, las mujeres obesas tienen de dos a cuatro veces mayor riesgo de padecer la enfermedad en comparación con aquellas mujeres que mantienen un peso saludable, sin importar el estatus de menopausia (11,12). También se ha demostrado un riesgo mayor entre mujeres con exceso de peso (12). Se ha calculado que la obesidad es responsable de cerca de 40 por ciento de los casos de cánceres de endometrio en sociedades opulentas (11,12).

Con base en lo anterior debemos entender al cáncer endometrial como una patología que de acuerdo a la expectativa de vida puede aumentar en una población como la mexicana, en donde dicha expectativa es en promedio de 74.3 años para la población en general, donde para las mujeres es de 77.4 (Estimaciones para el año 2013) y hombres de 71.7 años (12), en virtud de lo cual la célula ó el

tejido endometrial están expuestos por más tiempo a estos factores desencadenante, y por otro lado, reconocer a nuestro país como el segundo lugar mundial en obesidad, solamente por debajo de los EE UU, con aproximadamente 44 millones de obesos (OMS).

Además de otros factores tales como la resistencia a la insulina, la diabetes, la obesidad y la ausencia de actividad física que se han asociado frecuentemente a un aumento en el riesgo de desarrollar cáncer endometrial, porque de hecho, muchos desórdenes metabólicos pueden tener influencia en los niveles de estrógenos/progesterona y mantener un balance inadecuado en la mujer con la correspondiente exposición hormonal alterada, lo cual se traduce en cambios celulares a nivel endometrial; esto puede explicar al menos parcialmente, el aumento en el número de nuevos casos de carcinoma endometrial detectados en países en vías de desarrollo, en especial en México, como lo suponen los Doctores Eduardo Salazar-Martínez y Fernando Larrea entre otros. (12)

El estudio histeroscópico diagnóstico y terapéutico de las lesiones premalignas del endometrio es crucial en la prevención del cáncer de endometrio y en este momento se enfrenta a una conjetura desde el punto de vista del diagnóstico histopatológico, el cual es finalmente, el estándar de oro para determinar si existe o no un

riesgo de desarrollar ésta neoplasia maligna. Actualmente atravesamos la transición de dos metodologías de diagnóstico histopatológico, basados en la hiperplasia endometrial con o sin atipias y por otro lado en la terminología derivada de la neoplasia intraepitelial endometrial (NIE).

El diagnóstico certero de las lesiones precursoras del cáncer endometrial, las cuales preceden aún en años, representa hoy el mayor reto no solo para los anatomopatólogos, sino también para todas las áreas de la medicina involucradas en el manejo de dicha neoplasia. El esquema de hiperplasia endometrial diseñado por la organización mundial de la salud detecta un alto porcentaje de precánceres en el subgrupo de hiperplasias atípicas, independientemente de las nuevas técnicas de clasificación y nomenclaturas anatomopatológicas actualmente en experimentación (14).

Históricamente el hombre siempre ha querido anteceder a los hechos desafortunados y tener el control para poder manipular su desenlace. Es por eso que desde las civilizaciones más antiguas, independientemente de la creencia o no en la divinidad, la base para

desarrollar cualquier herramienta que les permitiera lograr tal objetivo era la observación, la cual, aunada al cúmulo de vivencias repetidas formaba la experiencia y ésta a su vez permitía predecir el desenlace de un hecho principalmente de índole biológico o físico.

Partiendo de ésta premisa, en el área de la ginecología y en la endoscopía ginecológica en particular, se ha abierto un debate y un interés por desarrollar cada vez mejores alternativas para anteceder a la enfermedad, tal es así, que con la adopción de tecnologías inicialmente diseñadas para otras áreas e implementadas a la endoscopía como mejoría en la imagen, la óptica y la transmisión de la luz, así como medios de distensión que permiten una mejor visualización, uno no puede sino admirar a los que nos antecedieron en el estudio y la investigación de la cavidad uterina a través de la histeroscopía, y expresar respeto porque con instrumentos que ahora nos parecen muy primitivos lograron grandes avances en ésta técnica. El debate se centra en la posibilidad de diagnosticar con certeza o con un mínimo rango de error el cáncer endometrial, o aún más, las enfermedades premalignas endometriales y tratarlas a través de la vía histeroscópica. Sin dejar a un lado las implicaciones que esto genera, tales como el uso del medio de distensión adecuado para evitar la siembra de células neoplásicas o preneoplásicas, las características

macroscópicas o la visión histeroscópica que permitan determinar qué endometrio está en condiciones de riesgo, o que padece una neoplasia maligna, y que sea extensible y repetible en la mayoría de los casos y a la mayoría de los histeroscopistas, es decir, crear una estandarización de la visión histeroscópica, fuera de toda subjetividad. Además de establecer el valor, que hasta éste momento resulta imprescindible, del estudio histopatológico, estándar de oro para el diagnóstico de malignidad y/o premalignidad, sin que en ningún momento se pretenda subestimar su utilidad contra la histeroscopia per se, sino más bien como complemento el uno del otro.

MATERIAL Y MÉTODOS

Con base en el cuestionamiento principal, se hace una búsqueda en las bases de datos electrónicas MEDLINE, EMBASE, CENTRAL y en el Science Citation Index, registro de estudios en curso Clinicaltrials.gov en relación a la pregunta expresa de: ¿Es posible, mediante el procedimiento histeroscópico diagnosticar el cáncer en estadios iniciales o la hiperplasia endometrial premaligna?

Se realizó la búsqueda de aquellos artículos mediante las palabras clave "hysteroscopy", "endometrial cancer", "endometrial hyperplasia" y "pre malignancies", y se obtuvieron 349 artículos.

En virtud de que el avance tecnológico en histeroscopia ha tenido como parteaguas la mejoría en los sistemas de óptica y tecnología digital para una mejor visualización que inició en 1997 con la introducción de los histeroscopios de flujo continuo, los medios de distensión de baja viscosidad, las fuentes de iluminación de xenon, por lo que se filtraron los artículos que a partir de 1997 a la fecha de realización de la presente revisión en 2012, con lo cual se redujo el número de publicaciones a 261.

En la búsqueda de una respuesta a la pregunta inicial y que estuviera sustentada en los principios de la medicina basada en evidencias se excluyeron aquellos artículos que no cumplieran con lo

criterios de un análisis estadístico para nuestro propósito como información de pacientes, intervención control y diseño de estudio, así como información de resultados, la calidad metodológica del estudio y la calidad de la evidencia.

Se recuperaron 39 artículos, de los cuales se seleccionaron aquellos que contaban con un análisis estadístico formal que redundara en el objetivo de la búsqueda y respondiera a las preguntas expresadas en el título de la presente tesis, quedando 17 artículos a revisión.

RESULTADOS

Un cuestionamiento similar ya se lo había planteado el Doctor Justin Clark y sus colaboradores (15) del servicio de histeroscopia del Birmingham Women's Hospital, quienes realizaron una búsqueda de todos los artículos relevantes publicados en la biblioteca Cochrane, MEDLINE y EMBASE entre los años de 1984 y 2001, y que analizaron y publicaron en una revisión donde recopilaron 208 artículos que representaban 65 estudios básicos en un total de 26,346 mujeres. La revisión se centró en los estudios observacionales en los que los resultados de la prueba diagnóstica de interés (histeroscopia) se compararon con los resultados de una referente estándar (Estudio histopatológico).

De los 65 estudios revisados, 56 incluían a un total de 24.649 mujeres, en quienes se realizó la evaluación del diagnóstico de cáncer de endometrio. Considerando los niveles de evidencia de acuerdo a Canadian Task Force hubo un estudio con la más alta calidad metodológica (nivel 1); otro mas fue clasificado como nivel 2; 10 estudios (15%) eran de nivel 3, 42 estudios (65%) eran de nivel 4, y 11 estudios (17%) eran de nivel 5.

Los datos se agruparon en razón de las características y calidad de cada estudio y que para la certeza diagnóstica se extrajeron en

forma de tablas de contingencia de 2x2 separadamente para cáncer endometrial y para enfermedad endometrial (cáncer, hiperplasia o ambos) en virtud de una ausencia de correlación estadística entre ambos. El cociente de probabilidad indica cuanto los hallazgos histeroscópicos aumentaban o disminuían la probabilidad de tener cáncer o enfermedad endometrial.

La heterogenicidad de los resultados entre diferentes estudios fue evaluada gráficamente usando parcelas o celdas de sensibilidad y especificidad y la prueba de χ^2 .

La probabilidad pretest de cáncer de endometrio fue de 3,9% (intervalo de confianza del 95% [IC], 3,7% -4,2%). Un resultado positivo (LR agrupados, 60.9, IC 95% 51,2-72,5) aumentó la probabilidad de cáncer a 71.8% (IC 95%, 67,0% -76,6%), mientras que un resultado negativo (agrupados, 0.15, 95 % IC, 0,13-0,18) reduce la probabilidad de cáncer a 0,6% (IC del 95%, 0,5% -0,8%). Hubo una heterogeneidad estadística en la combinación de los cocientes de probabilidad, pero una explicación de esto de acuerdo a los autores no se puede encontrar en la composición del amplio espectro y la calidad del estudio. La precisión global para el diagnóstico de la enfermedad endometrial fue modesta en comparación con la del

cáncer, y los resultados fueron heterogéneos. La cual tiende a ser mayor entre las mujeres posmenopáusicas, y en el ámbito ambulatorio

Este análisis multiestadístico concluye que la histeroscopia diagnóstica como procedimiento es seguro, con una baja incidencia de complicaciones graves y con un escaso rango de fallas. De igual modo, como la cavidad uterina es visualizada adecuadamente, la histeroscopia es, por tanto, clínicamente útil para el diagnóstico de cáncer endometrial.

De acuerdo a los autores, en vista de una explicación poco satisfactoria respecto a la heterogeneidad entre los múltiples estudios revisados, parece ser razonable basar las conclusiones sobre el resultado combinado para el diagnóstico histeroscópico de cáncer endometrial. Es decir, en virtud de la importancia del diagnóstico del cáncer endometrial, un **cociente de probabilidad elevado** (LR o - likelihood ratio- que indica cuánto más probable es un resultado determinado de una prueba diagnóstica en un paciente con una enfermedad dada comparado con un paciente sin la enfermedad.) de 60,9 (IC del 95%, 51.2-72.5) para un resultado de la prueba positivo en histeroscopia debe aumentar en la mayoría de las probabilidades pretest. La probabilidad pretest (o prevalencia) en la opinión de los

autores en las mujeres con sangrado uterino anormal fue del 4%, pero es aún mayor, con cifras de hasta 11% en las mujeres postmenopáusicas, lo cual es compatible con los resultados publicados previamente en la literatura (16). En contraste, un LR de 0.15 (95% CI, 0.13-0.18) para un resultado de la prueba negativo no es lo suficientemente bajo como para negar la necesidad de nuevas pruebas diagnósticas, reduciendo así la utilidad de la histeroscopia en la exclusión del diagnóstico. Luego entonces, la histeroscopia es altamente precisa y, por tanto, clínicamente útil en el diagnóstico de cáncer de endometrio en mujeres con sangrado uterino anormal. Sin embargo, su gran precisión se refiere a diagnosticar el cáncer en lugar de excluirlo.

La precisión diagnóstica de la histeroscopia en la enfermedad endometrial benigna es más modesta, de modo que no puede ser diagnosticada o excluida con un alto nivel de seguridad y, de aquí, la necesidad de realizar otras pruebas. La histeroscopia es más precisa para el diagnóstico de la enfermedad endometrial maligna en las mujeres postmenopáusicas y con la ventaja de que se puede realizar en forma ambulatoria. En opinión de los autores las diferencias estadísticas significativas entre los subgrupos clínicos son cuantitativos y no cualitativos, pero, esto explica solo una parte de la

heterogeneidad, por lo tanto se argumenta que las estimaciones promedio pueden proporcionar el mejor resumen de evidencia posible

Sin embargo, una interpretación prudente deberá considerar que los resultados de la prueba varían de acuerdo al estatus pre o post menopáusico y otros factores clínicos, y por lo tanto, las conclusiones se basan en la calidad metodológica en estos subgrupos clínicos para el caso de la enfermedad endometrial benigna a diferencia del caso de cáncer de endometrio.

Además de la histeroscopia, se han introducido otras modalidades diagnósticas como la ecografía transvaginal y la biopsia de endometrio a ciegas, para sustituir a la tradicional dilatación del cuello uterino y legrado del endometrio.

Sigue habiendo un considerable debate sobre cuál es la mejor secuencia y combinación de estas herramientas para evaluar a las mujeres con sangrado uterino anormal.

Esta publicación establece un antes y un después en relación al estudio de la histeroscopia como elemento diagnóstico en la enfermedad endometrial benigna y el cáncer de endometrio, y queda como un referente.

¿Podemos detectar lesiones premalignas mucho antes de que se manifiesten los síntomas propios de una neoplasia maligna intrauterina?

En un artículo publicado en 2003, Los Doctores Anna Torrent, Gonzalez Nuñez y Gonzalez Bosquet del servicio de endoscopia del Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona, en un intento por determinar la correlación entre la imagen histeroscópica y el diagnóstico anatomopatológico definitivo de la pieza quirúrgica o biopsia de endometrio, realizaron un estudio retrospectivo en 43 mujeres con diagnóstico de cáncer de endometrio a las que previamente se les había realizado una histeroscopia diagnóstica por metrorragia o crecimiento endometrial (14).

Ellos encontraron que en 37 de 43 pacientes (es decir el 86%) se observó una imagen anormal en la histeroscopia, y que en 21 de ellas (48,8%) la imagen era sugestiva de neoplasia endometrial antes de confirmar el diagnóstico anatomopatológico de la biopsia realizada durante el procedimiento. En el resto de los casos la imagen histeroscópica sugería pólipo endometrial (11/43) o bien mioma (5/43). En 6 casos no se observó ninguna imagen anormal o sugestiva de patología y se reportaron como pacientes sanas.

La imagen histeroscópica antes de la biopsia tuvo una sensibilidad del 48,8% para el diagnóstico de un cáncer de endometrio.

En los seis casos negativos a cáncer o patología endometrial el diagnóstico lo aportó el estudio anatomopatológico del legrado uterino. Aunque se debe hacer notar, como previamente se ha publicado, que al realizar únicamente dilatación con legrado solo se reconocen cambios intrauterinos en aproximadamente del 5% al 15% de las pacientes (14).

Uno de los datos importante que debemos tomar de éste artículo es que invariablemente, es importante realizar biopsias dirigidas ante cualquier lesión observada durante la realización de una histeroscopia ya sea diagnóstica o terapéutica. Esta biopsia proporcionará el diagnóstico definitivo cerca del 100% de los casos (14). En caso que el diagnóstico sea negativo para células malignas, muchas veces aportará información de la presencia de lesiones benignas como miomas o pólipos. Los falsos negativos en biopsia endometrial por cáncer son excepcionales.

En la literatura se reportan unas tasas de falsos negativos para la histeroscopia del 2% (15), una sensibilidad del 74% al 100% y una especificidad del 89% al 100% (16).

Un resultado negativo en la histeroscopia reduce la probabilidad de cáncer al 0,6% (17).

La sensibilidad de la imagen macroscópica obtenida por histeroscopia varía según diferentes estudios.

Bedner (17) calculó la relación porcentual diagnóstica en la imagen histeroscópica de varias lesiones. La concordancia de la imagen macroscópica con el informe anatomopatológico se relacionó según el tipo de lesión: 90,9% en los miomas submucosos, un 86,9% en pólipos endometriales, 25% en la hiperplasia endometrial y un 71,4% en los casos con carcinoma endometrial. De acuerdo a lo señalado, la imagen histeroscópica proporciona la suficiente información al momento de diferenciar entre hiperplasia endometrial y carcinoma. Aunque otros autores aportan estudios con una sensibilidad y especificidad de la imagen histeroscópica como predictivos del cáncer de endometrio del 50% (18,19) (similar al estudio de los doctores Anna Torrent, González Bosquet y González Nuñez)) y 99,5% ($p < 0,01$) respectivamente, afirmando que la histeroscopia siempre deberá ir acompañada de biopsia endometrial ya que la imagen por sí sola no es suficientemente sensible para precisar si se trata de un proceso maligno o benigno. Sin embargo,

algunos autores publican una sensibilidad en la imagen histeroscópica para cáncer de endometrio de hasta un 85% (18).

Por otro lado el doctor Ricardo Bassil Lasmar (20) realizó un estudio retrospectivo en donde intenta validar la visión histeroscópica por sí misma para la detección del cáncer endometrial o hiperplasia en pacientes con sangrado uterino anormal, tomando como parámetro comparativo al estudio histopatológico a manera de estandar de referencia; para lo cual reúne 4804 estudios histeroscópicos, de los cuales solo 4054 cumplieron con los criterios de inclusión, en un periodo comprendido entre junio de 1993 y diciembre de 2004.

En este estudio el autor establece los criterios para la visión histeroscópica que son los que actualmente un gran número de histeroscopistas usan para definir a la hiperplasia endometrial, que son: 1) Hipertrofia endometrial ondulada sin vascularización y disminución del espacio interglandular o 2) Hipertrofia con una superficie irregular, con vascularización abundante y anómala, colección hemática y necrosis. Para el cáncer endometrial los criterios ante la imagen histeroscópica son: hipertrofia polipoide, cerebroide, micropapilar, irregular y brillante, con alguna vascularización suave, de consistencia friable e irregular y con áreas necróticas

Ordena sus hallazgos histeroscópicos en 6 grupos, para facilitar su clasificación y establecer los valores y los cálculos de sensibilidad, especificidad, exactitud o certeza y valores predictivos como sigue:

I: Normal,

II: Cáncer endometrial,

III: Hiperplasia ó pólipos hiperplásicos,

IV: Enfermedad benigna de la cavidad uterina,

V: Enfermedad benigna del canal cervical

VI: Cáncer del canal cervical

Reporta en sus resultados, que la mayoría de las pacientes son premenopáusicas y, de las postmenopáusicas 389 utilizaron terapia de reemplazo hormonal y 71 usaron tamoxifeno.

Del total de las pacientes un 32.7 % (es decir 1326) eran nulíparas y solo un 20.2 % (819) habían tenido tres o más partos.

El diagnóstico histológico fue normal en 46.6%, cáncer endometrial en el 2.6%, hiperplasia endometrial en 15.1%, enfermedad benigna endometrial en 30.4% y otras patologías en el 5.3%.

Comparando los resultados de la histeroscopia con los hallazgos histopatológicos se observa que cuando el histeroscopista reportó ya sea hiperplasia endometrial, hiperplasia difusa ó pólipo

endometrial hiperplásico, la relación porcentual comprobatoria de el diagnóstico histopatológico de hiperplasia endometrial fue de 48% de los especímenes; con un 14.9% de enfermedad endometrial benigna (pólipo endometrial o endometrio disfuncional), un 2.4% de cáncer endometrial y en un 34.8% el médico patólogo lo reportó como normal. Sin embargo, cuando el histeroscopista reportó la cavidad uterina como normal (es decir, sin datos de enfermedad), el estudio histopatológico lo diagnosticó solo en un 4.5% como hiperplasia endometrial.

Cuando por histeroscopia se sospechaba o se diagnosticaba cáncer endometrial, el diagnóstico histopatológico lo respaldó en 81.6%, hiperplasia endometrial en 12.6%, enfermedad endometrial benigna en 3.9% y normal en 1.9%. De igual manera cuando el histeroscopista reportaba como normal al estudio histeroscópico, ningún caso de cáncer endometrial se reportó en el estudio histopatológico.

Del total de los estudios histeroscópicos se reportaron como normales al 20.1%, cáncer endometrial en el 2.5%, hiperplasia endometrial en el 17.7%, enfermedad benigna endometrial en el 47.9% y otros en 11.8%.

Cuando por estudio histopatológico se diagnosticaba hiperplasia endometrial, solo se identificó por histeroscopia en el 56.3% de los casos, el resto de los reportes histeroscópicos fue de 35.4% como enfermedad endometrial benigna, cáncer endometrial en el 2.1% y normal en el 6% .

Así mismo al diagnosticarse por histopatología el cáncer endometrial, la enfermedad se identificó por histeroscopia en el 80% de los casos, en el 16% se reportó sospecha histeroscópica de hiperplasia endometrial, y en el 3.8% el aspecto a la visión histeroscópica era de una enfermedad endometrial benigna.

Al hacer la validación de los hallazgos histeroscópicos y compararlos con los resultados histopatológicos se encontró una prevalencia para la hiperplasia endometrial (HE) de 15.1% y de 2.1 % para el cáncer endometrial (CE). Con una sensibilidad de 56.3% (intervalo de confianza de 95%, 52.2%-60.2%) para HE y de 80% para CE, especificidad de 89.1% (intervalo de confianza de 95%, 88.0%-90.1%) para HE y 99.5% para CE, Valor predictivo positivo de 48% (intervalo de confianza de 95%,44.3%-51.7%) para HE y de 81.6% para CE, y con un Valor predictivo negativo de 92% y de 99.5% (intervalo de confianza de 95%, 90.1%-92.9%) para HE y CE

respectivamente y con una certeza de 82.4% (intervalo de confianza de 95%, 70.7%-74.7%) para HE y 99% para CE.

Al parecer y a pesar de la validez de la visión histeroscópica en el diagnóstico de hiperplasia endometrial y cáncer de endometrio, el estudio histopatológico es obligatorio en la presencia de cualquier lesión detectada por histeroscopia.

Garutti y colaboradores (21) realizaron una revisión de 2251 histeroscopías ambulatorias y cuyo objetivo era determinar la certeza histeroscópica para diagnosticar hiperplasia endometrial, partiendo de la base de que la hiperplasia con atipias antecede a las lesiones neoplásicas malignas, y que tradicionalmente la dilatación y curetaje realizada en aquellas pacientes que cursan con sangrado uterino anormal, identifica aproximadamente solo un 10% de las hiperplasias endometriales. Esto no es un tema menor ya que éste hallazgo anticiparía el tratamiento y evitaría la progresión hacia el adenocarcinoma endometrial. Es una proposición del autor que actualmente la histeroscopia se convierte en el estándar de oro para el estudio de la cavidad endometrial, ya que la visualización total lleva a la localización de lesiones focales o muy pequeñas, aunque la sensibilidad de la visión histeroscópica para hiperplasia endometrial no ha podido ser respaldada en la literatura reciente, además de que

existe otro factor constituido por el hecho de que a 25 años del nacimiento de la histeroscopia moderna aún no hay una definición aceptada para hiperplasia endometrial.

En ésta revisión se analizaron 2251 histeroscopías diagnósticas de consultorio, de las cuales 1119 eran premenopáusicas y 1132 postmenopáusicas. Para diagnosticar hiperplasia endometrial por histeroscopia se consideraron los criterios de Garutti (20), a saber:

- 1) Endometrio engrosado en forma desigual, papilar o polipoide, focal o extendido y que puede o no mostrar una red vascular irregular,
- 2) Hacinamiento o aberturas glandulares irregularmente espaciadas,
- 3) Dilatación de las glándulas endometriales en un endometrio engrosado.

Los autores encontraron hiperplasia endometrial corroborada por histopatología en 323 estudios histeroscópicos, es decir el 14.3% del total de pacientes estudiadas, siendo 247 hiperplasia simple, 51 hiperplasia compleja y 25 con hiperplasia atípica, y de las cuales 134

eran premenopáusicas y 189 postmenopáusicas. En 110 casos la hiperplasia se encontraba dentro de un pólipo endometrial.

El análisis estadístico en éste estudio muestra que la visión o imagen histeroscópica en la predicción de hiperplasia endometrial tiene una sensibilidad de 67.3%(95% Intervalo de confianza 59.0-68.4), especificidad de 91.7% (95% Intervalo de confianza 89.5-93.9), valor predictivo negativo 91.3% (95% Intervalo de confianza 87.3-95.3) y valor predictivo positivo de 64.7% (95% Intervalo de confianza 59.5- 69.9) de manera global (es decir incluyendo tanto a las pre y postmenopáusicas).

Al hacer un análisis por grupos en relación al estatus menopáusico se observa lo siguiente; en el grupo premenopáusico (1119 pacientes) se detectaron 133 pacientes con hiperplasia corroborados por histopatología, de los cuales a la visión histeroscópica se identificaron 65 (es decir solo el 48.8%), mientras que en 42 pacientes (31.5%) se reportaron anomalías diferentes a hiperplasia, y en 26 pacientes (19.5%) se reportó como normal. La histeroscopia diagnosticó erróneamente hiperplasia en 127 pacientes, entre las cuales se identificaron condiciones funcionales en 117 casos por histopatología y patología diferente a hiperplasia en 10 casos. Luego entonces, en pacientes premenopáusicas; la

histeroscopia mostró una sensibilidad de 65.6% (95% Intervalo de confianza 59.0 - 73.2), Especificidad de 88.5% (95% Intervalo de confianza 85.5 - 91.5), Valor predictivo positivo de 93.5% (95% Intervalo de confianza 91.2 - 95.8) y valor predictivo negativo de 50.5% (95% Intervalo de confianza 43.1-57.9).

Mientras que en el grupo de pacientes postmenopáusicas (1132), se identificaron 132 con hiperplasia endometrial por estudio histopatológico, de los cuales la histeroscopia identificó a 73 (40.1%), anomalías diferentes a la hiperplasia en 100 pacientes (54.9%), y reportó como normales a 9 pacientes (4.9%). Un diagnóstico erróneo de hiperplasia por histeroscopia fue realizado en 47 pacientes, de los cuales 26 cursaban con patología endometrial diferente a la hiperplasia y 21 tenían endometrio normal. Así, en éste grupo poblacional la sensibilidad fue de 61.6% (95% Intervalo de confianza 55.3- 67.9), la especificidad de 95.2% (95% Intervalo de confianza 91.8 -98.6), el valor predictivo positivo de 89.3% (95% Intervalo de confianza 83.9 -94.7) y el valor predictivo negativo de 79.4% (95% Intervalo de confianza 75.2-83.6).

El alto número de reportes de histeroscopia falsos positivos presentados antes de éste estudio puede ser debido a unos criterios

morfológicos vagos o inespecíficos que se usaron para definir a la hiperplasia endometrial por histeroscopia por otros autores.

Otro punto importante que destaca éste estudio es que un endometrio engrosado de manera desigual puede simular una hiperplasia, lo cual se puede encontrar en condiciones fisiológicas, tales como una etapa proliferativa final, secretora tardía, o incluso en la menstruación. La desaparición de los ciclos endometriales que se produce en el estado postmenopáusico elimina parcialmente esta fuente de error, lo cual hace a éste grupo poblacional más susceptible de establecerle una detección y diagnóstico histeroscópico.

A diferencia del endometrio normal, la hiperplasia cuenta entre sus características histeroscópicas la presencia de una red vascular endometrial, aunque éste es un dato inespecífico. Los autores afirman que esta red no se presenta en el endometrio normal. Pero es necesario mencionar que algunos fármacos como ciertas progestinas e incluso el tamoxifeno pueden ocasionar la presencia de esta red vascular que puede ser indistinguible de la red vascular anormal dependiendo del medio de distensión, de la presión usada y del equipo y experiencia del explorador, además de que la endometritis, los pólipos endometriales y la atrofia quística frecuentemente

presentan un patrón vascular alterado fácilmente confundible con el patrón de hiperplasia, esto por lo tanto dificulta el diagnóstico.

La presencia de dilatación de glándulas quísticas aún está sujeta a múltiples controversias respecto a su presencia como indicador por si misma de hiperplasia endometrial, ya que puede presentarse en otras patologías como en la atrofia quística e incluso lo puede provocar la terapia con tamoxifeno, aunado al hecho de que puede presentarse la hiperplasia endometrial en ausencia de éste rasgo.

Quizá, el patrón histeroscópico más confiable es un engrosamiento endometrial focal o extendido que muestra una apertura espacial glandular irregular, con o sin dilataciones quísticas, aunque es un hallazgo que requiere de un gran entrenamiento por parte del explorador.

El diagnóstico de hiperplasia endometrial por histeroscopia es un gran reto, y estadísticamente cuenta con una baja sensibilidad y valor predictivo positivo, aunque estos valores mejoran un poco en aquellas pacientes postmenopáusicas, pero definitivamente, en éste momento, el diagnóstico final depende de la toma de muestra para su estudio histopatológico.

DISCUSIÓN

Finalmente, tendremos que replantearnos el cuestionamiento inicial con la información previamente presentada y para ello debemos recurrir a la medicina basada en evidencias, como un recurso que mas allá de nuestras simpatías o buenos deseos por una u otra técnica quirúrgica o recurso diagnóstico, es la piedra angular para el entendimiento y conocimiento cierto de las cosas.

La histeroscopía tiene un lugar bien ganado en la ginecología moderna, y además de que tiene una historia y raíces bien cimentadas como una técnica diagnóstica y terapéutica, ha demostrado su utilidad en la evaluación y en la exploración y muestreo endometrial dirigido visualmente y que ha reemplazado al curetaje a ciegas para el diagnóstico de la enfermedad endometrial. La histeroscopia se puede utilizar para detectar el cáncer de endometrio y de diversas lesiones premalignas, así como para diagnosticar pólipos intrauterinos y los fibromas submucosos. También puede ser utilizado para localizar dispositivos intrauterinos perdidos, evaluar la forma y tamaño de la cavidad endometrial durante una infertilidad trabajo en marcha y para visualizar septos y adherencias intrauterina.

El peso de la evidencia y el poder del análisis estadístico nos muestra dos caras, por un lado estamos ante una herramienta confiable en lo referente al diagnóstico del cáncer de endometrio, aunque es precisamente la patología que queremos prevenir, en términos claros deberíamos plantearnos que tan temprano podremos llegar al diagnóstico antes de que sea catastrófico.

Por otro lado, las limitaciones actuales de la histeroscopia para diagnosticar con certeza aquellas lesiones premalignas que nos permitirían la mejoría pronóstica en todas nuestras pacientes, basados en la evidencia estadística analítica, nos coloca los pies en la tierra y en el momento actual nos dice que en esa área aún hay mucho por hacer.

Debemos reconocer que gracias a la medicina basada en evidencias, vemos que cada grupo poblacional tiene peculiaridades que hacen aún mas difícil o sencillo, según se vea, el acercamiento a la respuesta del cuestionamiento inicial, y saber que no es igual la exploración en una paciente postmenopáusica, premenopáusica, obesa, nubil, diabética, o con patología uterina agregada.

CONCLUSIONES

En vista de lo anterior la detección temprana de lesiones premalignas a nivel endometrial por medio de la histeroscopia en éste momento aún no cumple con las expectativas en el caso de la hiperplasia endometrial, aunque para el cáncer endometrial si podemos afirmar que tiene una certeza diagnóstica muy elevada en aquellas pacientes que cursan con sangrado uterino anormal.

Debemos considerar invariablemente a la histeroscopia como una herramienta importante y de mucha utilidad en la detección de patología endometrial, y es actualmente el estándar de oro, cuando es bien aplicada y en pacientes seleccionadas, con toma de biopsia bajo visión directa en la detección temprana de múltiples patologías, incluidas las neoplásicas aún con las limitaciones con que en éste momento nos topamos.

La constante evolución y mejoría en tecnología y en dispositivos ópticos y de iluminación, así como el desarrollo de la microhisteroscopia, hoy en fase experimental, y cuya pretensión es la visualización a nivel celular in vivo, muy similar a lo que actualmente ocurre con la colposcopia y con el uso de marcadores celulares que permitan la detección de cambios incipientes para el diagnóstico temprano o incluso la identificación de pacientes con riesgo de

desarrollar algún tipo de patología endometrial premaligna aún sin presencia de síntomas, lo cual es el objetivo final de la medicina moderna.

BIBLIOGRAFÍA

1. Roberto Kretschmer en Fundamentos de la investigación clínica. Donato Alarcón Segovia, Juan Ramón de la Fuente, Antonio Velázquez Arellano (Compiladores). Siglo XXI editores, 1988: 82-90
2. José Mompín Poblet , Introducción a la bioingeniería Editorial Marcombo S.A., 1988: 12-13
3. Diccionario de la real academia de la lengua española.
<http://Lema.RAE.es/DRAE/?val=endoscopía>
4. Nezath's history of endoscopy. http://laparoscopy.blogs.com/endoscopy/history/chapter_06
5. Nezath's history of endoscopy. http://laparoscopy.blogs.com/endoscopy/history/chapter_07
6. Nezath's history of endoscopy. http://laparoscopy.blogs.com/endoscopy/history/chapter_08
7. Nezath's history of endoscopy. http://laparoscopy.blogs.com/endoscopy/history/chapter_09
8. Nezath's history of endoscopy. http://laparoscopy.blogs.com/endoscopy/history/chapter_16

9. Nezath's history of endoscopy. http://laparoscopy.blogs.com/endoscopy/history/chapter_17

10. Cancer facts and figures 2013, American Cancer Society, <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-036845.pdf>

11. Vainio H, Bianchini F. *IARC handbooks of cancer prevention. Volume 6: Weight control and physical activity.* Lyon, France: IARC Press, 2002

12. Salazar-Martínez E, Lazcano-Ponce EC, Lira-Lira GG, et al. Case-control study of diabetes, obesity, physical activity and risk of endometrial cancer among Mexican women. *Cancer Causes and Control* 11: 707-711, 2000

13. INEGI <http://www.inegi.org.mx/sistemas/sisept/default>

14. Anna Torrent Eduardo González-Bosquet Santiago González-Núñez Justo Callejo. Valor diagnóstico de la imagen histeroscópica en el cáncer de endometrio *Ginecología y Obstetricia Clínica* 2003;4(4):212-215

15. Cacciatore B, Ramsay T, Lehtovirta P, et al. Transvaginal sonography and hysteroscopy in postmenopausal bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994;73:413-6

16. Bedner R, Rzepka-Górska I. [Diagnostic hysteroscopy after D&C in women with perimenopausal bleeding]. *Ginekol Pol.* 2002 Jul;73(7):577-82.

17. Bedner R, Rzepka-Górska I. Panoramic hysteroscopy in prophylaxis of precancerous lesions and endometrial carcinoma. *Ginecol Pol* 2001;72:1423-8

18. Grozdanov G, Terzhumanov R, Krumov G. The hysteroscopic diagnosis of endometrial carcinoma. *Akush Ginekol (Sofia)* 1999;38:35-6

19. Kovar P, Slonka J, Srubar V. Can hysteroscopy reliably detect malignancy? Analysis of 1200 hysteroscopy findings. *Ceska Gynecol* 2000;65:447-51.

20. Ricardo Bassil Lasmar, MD, PhD, Paulo Roberto Mussel Barrozo, MD Marco Aurélio Pinho de Oliveira, MD, PhD, Evandro Silva Freire Coutinho, MD, PhD, Rogério Dias, MD, PhD. Validation of hysteroscopic view in cases of endometrial hyperplasia and cancer in patients with abnormal uterine bleeding. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, Volume 13, Issue 5, September-October 2006, Pages 409-412

21. Garuti G, Sambruni I, Colonnelli M, et al. Accuracy of hysteroscopy in predicting histopathology of endometrium in 1500 women. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 2001;8:207-213.

22. J. Dotto, J. Dotto Jr., B. Lema, A. Maciel, P. Da Graca Mila, J. Hamou Microhysteroscopy: Use in Early Detection of Endometrial Cancer, Premalignant Lesions and Surveillance of Metastasis in High Risk Patients
Journal of Minimally Invasive Gynecology, Volume 14, Issue 6, Pages S36-S36.

23. Estimated new cases are based on 1995-2004 incidence rates from 41 states and the District of Columbia as reported by the North American Association of Central Cancer Registries (NAACCR), representing about 85% of the US population. Estimated deaths are based on data from US Mortality Data, 1969 to 2005, National Center for Health Statistics, Centers for Disease Control and Prevention, 2008.