



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

Instituto Nacional de Perinatología
"ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES"

**MANEJO DE HIPERPLASIA ENDOMETRIAL: EXPERIENCIA CLÍNICA
EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA**

TESIS

Que para obtener el Título de:
Especialista en Ginecología y Obstetricia

PRESENTA:

JULIO CÉSAR GONZÁLEZ RODRÍGUEZ

DR. NORBERTO REYES PAREDES

Profesor Titular del Curso de Especialización en Ginecología y Obstetricia

DRA. ANA CRISTINA ARTEAGA GÓMEZ

Directora de Tesis

DR. ENRIQUE REYES MUÑOZ

Asesor Metodológico



CD. DE MÉXICO, MÉXICO

2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

TÍTULO DE TESIS:

**MANEJO DE HIPERPLASIA ENDOMETRIAL: EXPERIENCIA CLÍNICA EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA**



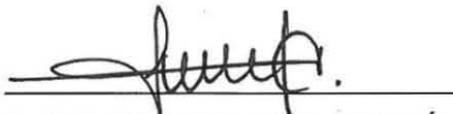
DRA. VIRIDIANA GORBEA CHÁVEZ

DIRECTORA DE EDUCACIÓN EN CIENCIAS DE LA SALUD



DR. NORBERTO REYES PAREDES

PROFESOR TITULAR DEL CURSO EN ESPECIALIZACIÓN EN GINECOLOGÍA Y
OBSTETRICIA



DRA. ANA CRISTINA ARTEAGA GÓMEZ

DIRECTORA DE TESIS Y PROFESORA ADJUNTA DEL CURSO DE
ESPECIALIZACIÓN EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA



DR. ENRIQUE REYES MUÑOZ

ASESOR METODOLÓGICO

DEDICATORIA

A mis padres: A quién jamás encontraré la forma de agradecerles el que me hayan brindado su cariño, apoyo y confianza permitiéndome culminar una meta más en mi etapa profesional, este logro es más de ustedes ya que a lo largo de su vida me han brindado las herramientas necesarias para lograr todos mis objetivos.

AGRADECIMIENTOS

También quiero agradecer a Dios que me ha heredado el tesoro más valioso que puede dársele a un hijo "sus padres" gracias, que Dios los bendiga por Siempre, con admiración y cariño.

MANEJO DE HIPERPLASIA ENDOMETRIAL: EXPERIENCIA CLÍNICA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA

Dra. Ana Cristina Arteaga Gómez, Dr. Enrique Reyes Muñoz

Fecha: Julio 2018

Resumen:

Introducción: la hiperplasia endometrial representa una proliferación no fisiológica de las glándulas endometriales en tamaño y forma irregular, causada por una excesiva exposición a los estrógenos circulantes.

Objetivo: Evaluar el manejo de las pacientes con diagnóstico de hiperplasia endometrial en pacientes del Instituto Nacional de Perinatología con la clasificación OMS 2014 durante Enero 2015 a Diciembre de 2017.

Método: se realizó un estudio observacional de cohorte retrospectivo en mujeres con diagnóstico de hiperplasia endometrial. Se revisaron 59 expedientes con informe histopatológicos en el Departamento de Patología del Instituto Nacional de Perinatología, en el periodo comprendido entre el 1º de enero de 2015 y el 31 de diciembre de 2017, de los cuales 37 cumplieron criterios de inclusión para su seguimiento. Se integró una cohorte de mujeres con hiperplasia endometrial a quienes se les ofreció manejo con progestinas como aquellas cuya primera opción terapéutica fue la histerectomía en el Instituto. Se incluyeron pacientes tanto en etapa premenopáusica como postmenopáusica. Se realizaron biopsias a los 3, 6 y 12 meses y/o se realizó histerectomía en casos de mala respuesta o en aquellas con fertilidad satisfecha.

Resultados: Se incluyeron 23 pacientes en etapa premenopáusica (62.12%) y 14 en etapa postmenopáusica (37.83%) con una edad promedio de 38 años, la media de Índice de Masa Corporal de 30.7 kg/m². El diagnóstico de ingreso más frecuente fue Sangrado uterino anormal en un 56.7% donde se asoció leiomiomatosis uterina en el 45.94% de los casos, El hallazgo más frecuente en los reportes de biopsia fue hiperplasia endometrial en 31 pacientes. Se evidenció un incremento del grosor endometrial por ultrasonido en el 37.78% de las pacientes premenopáusicas y 100% en la paciente postmenopáusica. El diagnóstico se realizó con cánula de Pipelle en el 59.45% de las pacientes; los esquemas de tratamiento incluyeron progestinas en diferentes modalidades e histerectomía en pacientes con fertilidad satisfecha y atipias; el dispositivo liberador de levonorgestrel se utilizó en el 31.81% de los manejos con una respuesta completa del 68.18%. La correlación histopatológica biopsia endometrial y pieza quirúrgica fue del 12.5% en los casos.

Conclusiones: En nuestro estudio hubo una mayor prevalencia de hiperplasia endometrial sin atipia en las mujeres con edades entre 25 y 49 años y con menor paridad. Se identifica al dispositivo liberador de levonorgestrel como la terapia con mayor tasa de respuesta completa en el 68.18% de las usuarias

Palabras clave: hiperplasia endometrial, atipia endometrial, biopsia endometrial.

MANAGEMENT OF ENDOMETRIAL HYPERPLASIA: CLINICAL EXPERIENCE AT THE NATIONAL INSTITUTE OF PERINATOLOGY

Dr. Ana Cristina Arteaga Gómez, Dr. Enrique Reyes Muñoz

Date: July 2018

Resumen:

Introduction: endometrial hyperplasia represents a non-physiological proliferation of endometrial glands in irregular size and shape, caused by excessive exposure to circulating estrogens.

Objective: To evaluate the management of patients diagnosed with endometrial hyperplasia in patients of the National Institute of Perinatology with the WHO 2014 classification during January 2015 to December 2017.

Method: an observational retrospective cohort study was performed in women with a diagnosis of endometrial hyperplasia. We reviewed 59 records with histopathological report in the Department of Pathology of the National Institute of Perinatology, in the period between January 1, 2015 and December 31, 2017, of which 37 met inclusion criteria for follow-up. A cohort of women with endometrial hyperplasia was included who were offered management with progestins as those whose first therapeutic option was hysterectomy in the Institute. Patients were included in both premenopausal and postmenopausal stages. Biopsies were performed at 3, 6 and 12 months and / or hysterectomy was performed in cases of poor response or those with satisfied fertility.

Results: 23 patients were included in the premenopausal stage (62.12%) and 14 in the postmenopausal stage (37.83%) with an average age of 38 years, the mean Body Mass Index of 30.7 kg / m². The most frequent diagnosis of admission was abnormal uterine bleeding in 56.7% where uterine leiomyomatosis was associated in 45.94% of the cases. The most frequent finding in the biopsy reports was endometrial hyperplasia in 31 patients. There was an increase in endometrial thickness by ultrasound in 37.78% of premenopausal patients and 100% in postmenopausal patients. The diagnosis was made with Pipelle cannula in 59.45% of the patients; treatment schemes included progestins in different modalities and hysterectomy in patients with satisfied fertility and atypia; the levonorgestrel-releasing device was used in 31.81% of the treatments with a complete response of 68.18%. The histopathological correlation between endometrial biopsy and surgical specimen was 12.5% in the cases.

Conclusions: In our study there was a predominance of endometrial hyperplasia without atypia in women aged between 25 and 49 years and with lower parity. The levonorgestrel-releasing device is identified as the therapy with the highest complete response rate with 68.18%.

Key words: endometrial hyperplasia, endometrial atypia, endometrial biopsy.

ÍNDICE

1. Marco Teórico.....	1
1.1. Cambios endometriales del ciclo menstrual.....	2
1.2. Epidemiología.....	4
1.3. Clasificación.....	5
1.4. Factores de Riesgo.....	6
1.4.1. Obesidad.....	6
1.4.2. Anovulación crónica y síndrome de ovarios poliquísticos (SOP).....	7
1.4.3. Nuliparidad e infertilidad.....	7
1.4.4. Terapia hormonal.....	8
1.4.5. Moduladores selectivos de los receptores de estrógenos.....	9
1.4.6. Cáncer no polipoide colorrectal hereditario.....	9
1.4.7. Diabetes.....	10
1.4.8. Genética.....	10
1.5. Métodos diagnósticos del hiperplasia endometrial.....	11
1.5.1. Ultrasonido.....	11
1.5.2. Biopsia Endometrial.....	12
1.5.2.1. Biopsia con cánula de Pipelle.....	13
1.5.2.2. Dilatación y curetaje.....	13
1.5.2.3. Histeroscopia con Biopsia dirigida.....	14
1.5.3. Resonancia magnética.....	16
1.6. Biomarcadores.....	16
1.7. Diagnóstico histológico y progresión a cáncer endometrial.....	17
1.8. Estrategias para reducción de riesgos.....	19
1.9. Tratamiento de la hiperplasia endometrial.....	19
1.9.1. Farmacología de las progestinas.....	21
1.9.1.1. Acetato de medroxiprogesterona.....	22
1.9.1.2. Acetato de megestrol.....	22
1.9.1.3. Levonorgestrel.....	23
1.9.1.4. Acetato de noretrindrona o acetato de noretisterona.....	24
1.9.2. Otras terapias.....	24
1.10. Tratamiento quirúrgico.....	26
1.10.1. Otros enfoques quirúrgicos.....	28

1.11. Evaluación de la respuesta endometrial durante el manejo con progestinas.....	28
2. Planteamiento del Problema.....	31
3. Pregunta de Investigación.....	31
4. Hipótesis del trabajo.....	31
5. Justificación.....	32
6. Objetivos.....	32
7. Material y Métodos.....	33
7.1. Diseño y población de estudio.....	33
7.1.1. Tipo de estudio.....	33
7.1.1.1. Características de las mujeres incluidas.....	33
7.1.2. Tamaño de muestra.....	34
7.1.3. Criterios de inclusión.....	34
7.1.4. Criterios de exclusión.....	34
7.1.5. Variables.....	35
7.1.5.1. Independiente.....	34
7.1.5.2. Dependiente.....	35
7.2. Protocolo clínico.....	37
7.3. Diseño estadístico.....	39
7.4. Protocolo revisión de la literatura.....	39
7.4.1. Objetivos de la revisión.....	40
8. Resultados.....	40
9. Discusión.....	42
10. Conclusiones.....	43
11. Bibliografía.....	49
12. Anexos.....	57

MANEJO DE HIPERPLASIA ENDOMETRIAL: EXPERIENCIA CLÍNICA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA

1. Marco Teórico

La hiperplasia endometrial (HE) es una proliferación no fisiológica o invasiva del endometrio que resulta en un patrón morfológico de glándulas con formas irregulares y distintos tamaños, hay 2 formas de hiperplasia, una (atípica) que está estrechamente relacionada con el adenocarcinoma, y otra (no atípica) que es en gran medida autolimitada con poca relación aparente con carcinoma.¹ Todas las formas de hiperplasia comparten ciertas características morfológicas, que muestran un aumento en la relación glándula-estroma, irregularidades en la forma de la glándula y variación en el tamaño de la misma, cuya característica principal es la ausencia o presencia atípica. La hiperplasia sin atipia presenta glándulas proliferantes de tamaño irregular con apariencia y forma quística, pero separadas por estroma abundante, los cambios arquitectónicos glandulares se caracterizan por diversos grados de ramificación irregular con inflorescencias y protuberancias. La hiperplasia con atipia o neoplasia intraepitelial endometrial (NIE) representa se caracteriza por una proliferación de las glándulas endometriales que exceden el estroma (glándula /estroma >1) con una dimensión lineal máxima superior a 1mm.²

Se ha estimado una incidencia de la HE al menos tres veces más alta que el cáncer endometrial siendo esta última la neoplasia más común en el mundo occidental con tan solo 8617 casos registrados en el Reino Unido en el año 2012, se estima que anualmente son diagnosticados aproximadamente 111,300 casos cada año en Alemania, representando la cuarta causa más común de mortalidad en mujeres³

El diagnóstico de esta patología se realiza usualmente en abordaje de sangrado uterino anormal común a partir de los 50 años y rara vez presente en mujeres menores de 30 años, grupos de edad donde se han identificado factores de riesgo resultado de la

exposición a estrógenos sin oposición alterando así mecanismos moleculares implicados en el funcionamiento normal del endometrio ^{4,5}

Existen múltiples sistemas de clasificación patológica, que se remontan a 1963 cada uno enfocado en describir la heterogeneidad de las lesiones y su correlación con el manejo clínico. En 1994 la Organización Mundial de la Salud (OMS) propone un sistema de clasificación basado en complejidades arquitectónicas y citológicas respecto a la atipia, clasificando a las lesiones como simple o compleja con atipia o sin atipia respectivamente, sin embargo por su falta de reproductibilidad y relevancia su uso fue cuestionable; para el año 2000 se introduce el término NIE donde se clasifica a las lesiones en HE benigna y Neoplasia intraepitelial endometrial incorporando avances en la comprensión morfológicas y biología molecular de las lesiones con especial importancia a su progresión a malignidad. A partir del 2005 estudios subsecuentes determinaron que la introducción de esta clasificación tenían mayor precisión en la progresión a cáncer por lo que en 2014 la OMS engloba a la hiperplasia endometrial en dos categorías Hiperplasia sin atipia e hiperplasia con atipia/NIE ^{2,3}

En cuanto a métodos diagnósticos se ha establecido la histeroscopia con toma de biopsia como el método más adecuado hasta la fecha para obtener las muestras histológicas ya que la dilatación y el curetaje (D&C) no representan una evaluación adecuada hasta en el 60% de las muestras. ^{6,7} Se abordaran los alcances y limitaciones de los diferentes métodos diagnósticos y centraremos nuestro estudio en las diferentes estrategias de manejo para la prevención del desarrollo de adenocarcinoma, donde la terapia con progestinas y la histerectomía constituyen las principales opciones de tratamiento.⁸

1.1 Cambios endometriales del ciclo menstrual

El endometrio es la capa glandular más interna del útero, es un tejido dinámico que atraviesa una serie de alteraciones durante el ciclo menstrual en los años reproductivos de una mujer, esta fase cíclica implica una interacción compleja entre

el estradiol y la progesterona; por un lado el estrógeno promueve la proliferación de células epiteliales que resulta en el engrosamiento del útero, mientras que la progesterona estimula la diferenciación de las células epiteliales y la fase secretora del ciclo endometrial.⁸ Tanto la capa funcional endometrial (estrato funcional) como la capa basal experimentan cambios característicos de proliferación, secreción y degeneración; la capa basal se conserva durante la menstruación y es la fuente de células madre, células epiteliales y células estromales que regeneran la capa funcional; el epitelio (glandular y luminal) y el mesénquima (estroma y vasculatura) atraviesan un proceso caracterizado por una etapa de inflamación, invasión leucocitaria que permite la liberación de proteasas, quimiocinas y citocinas estas últimas favorecidas por disminución en la concentración de progesterona; el aumento de metaloproteinasas de la matriz endometrial conduce a la descomposición del colágeno intersticial con pérdida del colágeno que se asocia a trombosis local y pérdida de la integridad del endometrio.⁹

El cese de la menstruación se piensa está relacionado con la reepitelización del epitelio luminal asociado a una rápida proliferación de la luz glandular y luminal originado de la proliferación de células epiteliales a través de factores de crecimiento local y más tarde por estradiol endógeno; las glándulas y los vasos se vuelven sinuosos en la fase proliferativa a medida que su crecimiento "supera" al del estroma. En esta fase, el endometrio responde a la secreción de progesterona en fase postovulatoria con hallazgos histológicos que se pueden dividir en fase de intervalo, temprana, media y tardía.

- La fase de intervalo, las células epiteliales contienen núcleos proliferativos mientras demuestran una vacuolización subnuclear no uniforme en el día postovulatorio (DPO 0-2)
- La fase temprana (DPO 2-5) se caracteriza por la presencia de vacuolas subnucleares en al menos el 50% de las células epiteliales glandulares, con progresión de las vacuolas a una posición supranuclear seguida de secreción en la luz de la glándula, esta apariencia pseudoestratificada de las células epiteliales

glandulares se pierde a medida que los núcleos se separan para formar una sola capa, mientras las arteriolas comienzan a desarrollar una configuración en espiral a medida que su crecimiento supera el grosor de la capa funcional.

- La fase de secreción media (DPO 5-9) se caracteriza por glándulas en espiral con secreción luminal, revestidas por epitelio con núcleos redondos y vesiculares, sobre una capa de estroma edematoso.
- La fase secretora tardía (DPO 10-14) se caracteriza por la predecidualización del estroma y su infiltración por células Natural Killer, en esta fase las arterias espirales se vuelven prominentes, por la secreción continua de progesterona extendiéndose hacia afuera y volviéndose confluentes.⁹

La importancia de estos cambios se traduce en las terapias para inducir regresión de las lesiones endometriales, se ha demostrado que las progestinas disminuyen la celularidad glandular al inducir apoptosis e inhibir angiogénesis en el miometrio con una reducción de hiperplasia hasta en el 61% de los casos con atipias.¹⁰

1.2 Epidemiología

La incidencia de la hiperplasia endometrial varía en gran medida dependiendo de la población estudiada, por una parte, se ha reportado en mujeres premenopáusicas asintomáticas una incidencia menor 5% en los casos sin atipia y menor al 1% en los casos con atipia mientras que en mujeres premenopáusicas con sangrado uterino anormal, su incidencia se ha reportado hasta el 10%, en mujeres con síndrome de ovario poliquístico (SOP) y oligomenorrea alcanza una incidencia del 20% aproximadamente.¹⁴

Datos obtenidos por Reed y cols en el año 2009, estiman una incidencia de HE de 133/100.000 en mujeres de 18-90 años con una progresión a cáncer endometrial hasta del 20% en mujeres premenopáusicas.¹⁵

Estos datos hacen que esta entidad ocupe un lugar significativo en la morbilidad de la mujer donde la exposición crónica a estrógenos sin oposición por la progesterona, o la sobreproducción de estrógeno por las células grasas contribuye a un mayor riesgo de EH y cáncer de endometrio (CE) en mujeres obesas.^{8, 16}

1.3 Clasificación

Todas las formas de hiperplasia endometrial comparten ciertas características morfológicas (**Tabla 1**) sin embargo no es sino hasta 1994 cuando la Organización Mundial de la Salud (OMS) desarrolló una clasificación en su intento por correlacionar estas características con resultados clínicos se diferenció histológicamente en base a complejidades arquitectónicas y citológicas, definida como simple con o sin atipia o compleja con o sin atipia, sin embargo al no cumplir con criterios de clasificación para su fácil evaluación, reproductibilidad y relevancia clínica hicieron que su aceptación fuera cuestionada.¹¹

A partir de 2014, se propuso un sistema alternativo de clasificación basado en genética molecular y las características morfométricas, clasificando a las lesiones como hiperplasia endometrial, neoplasia intraepitelial endometrial (NIE) o Hiperplasia con atipia; clasificación con respaldo biológico más fuerte, más reproducible y altamente predictivo de resultados clínicos (**Tabla 2**).¹² El sistema de clasificación se desarrolló incorporando criterios morfométricos derivados del análisis de imágenes por computadora de secciones histológicas de hiperplasia endometrial atípica y resultados clínicos que incluyen proliferación desordenada, endometrio secretor y pólipos benignos.

La introducción del término D-Score en el sistema de clasificación a partir de los estudios por Hecht y cols en el año 2012 permitieron correlacionar a través de características morfométricas su progresión a cáncer³. El D-score otorga un puntaje basado en características arquitectónicas y citológicas que incluye el porcentaje volumétrico de estroma, su superficie externa y desviación del eje nuclear para dar

un valor de -4 a $+4$, un puntaje <0 se asocia con un alto riesgo de progresión al cáncer y la lesión se define como Neoplasia Intraepitelial Endometrial (NIE), un puntaje > 1 corresponde a la lesión con bajo riesgo de progresión a cáncer y se lo denomina benigno, un puntaje de $0 - 1$ es incierto y tiene aproximadamente un 5% de riesgo de progresión al cáncer (tabla 3).^{11,12}

Esta nueva clasificación simplifica de forma importante la decisión de manejo en la práctica clínica: hiperplasias sin atipia deberán ser tratadas generalmente conservadoramente (normalización del ciclo a través de la pérdida de peso, Metformina, anticonceptivos orales, progestinas, etc.) e histerectomía preventiva debe reservarse en casos como la obesidad extrema; en la Neoplasia intraepitelial endometrial su manejo incluye la histerectomía total para pacientes fertilidad satisfecha, caso de preservación de la fertilidad se realizará manejo conservador con progestinas y vigilancia estrecha de los cambios endometriales con biopsias de control.¹³

1.4 Factores de Riesgo

Los factores de riesgo para HE parecen ser similares a aquellos para el cáncer endometrial, notablemente entre ellos está el incremento del índice de masa corporal y la nuliparidad. Otros factores de riesgo incluyen anovulación crónica, menarca temprana, menopausia tardía y diabetes; esta asociación en relación al incremento de estrógenos circulantes.¹⁴

1.4.1 Obesidad: Como función principal, el tejido adiposo mantiene la homeostasis energética del cuerpo. Además de su papel en el almacenamiento de energía, es un órgano endocrino esencial que produce hormonas y secreta factores de crecimiento y quimiocinas, que se denominan colectivamente adipocinas. La obesidad se caracteriza por un exceso de tejido adiposo de todo el cuerpo con un aumento en el número de adipocitos blancos maduros, que es el subtipo de adipocito dominante en humanos adultos. En individuos obesos,

los adipocitos hipertrofiados secretan cantidades crecientes de leptina, factor de crecimiento (HGF), angiopoyetina-1 (ANGPT1) y factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), éste último jugando un papel fundamental en la proliferación de células endometriales y angiogénesis a través de señalización transmembrana; señales favorecidas en tejido adiposo alterando la fisiología uterina y favoreciendo así la vascularización de los tejidos.¹⁷ En una revisión sistemática de Wise y cols en el 2016 sobre la asociación entre la obesidad y la hiperplasia endometrial en mujeres premenopáusicas, que incluyó nueve estudios de casos y controles, se demostró una relación dosis-respuesta basado en el índice de masa corporal no solo para Hiperplasia endometrial sino para cáncer endometrial, de ellos, 5 estudios demostraron una relación dosis respuesta con el índice de masa corporal (IMC) y cáncer de endometrio, para aquellas con IMC mayor de 25 kg/m² se documentó un incremento del riesgo de hiperplasia con atipia de 2.8 veces más con IC 95% (2.53-5.84), un IMC mayor de 30 kg/m² 4.2 veces más y con IMC >40 kg/m² con riesgo del 19.79.¹⁸

1.4.2 Anovulación crónica y síndrome de ovarios poliquísticos (SOP): Mujeres con ciclos anovulatorios presentan 2.7 veces más riesgo de cáncer endometrial siendo el SOP la condición más común de anovulación crónica. Se ha documentado como mayor factor de riesgo la exposición endometrial a estrógenos sin oposición en ciclos anovulatorios y la resistencia a la progesterona del endometrio en mujeres con SOP que recibieron manejo con inductores de la ovulación. El hiperandrogenismo asociado, la hipersecreción de Hormona luteinizante y la resistencia a la insulina favorecen a la expresión génica que controla la acción de los esteroides y la proliferación celular.¹⁹

1.4.3 Nuliparidad e infertilidad: la nuliparidad e infertilidad parece ser factor de riesgo independiente para HE y carcinoma endometrial, condiciones asociadas a anovulación crónica, obesidad y SOP. La disminución de niveles de progesterona al final del lútea condiciona proliferación y diferenciación

descontrolada del endometrio hallazgos que conducen a hiperplasia endometrial.¹⁴ En un estudio de y cols del 2017 que incluyó 1035 pacientes infértiles sometidas a polipectomía por histeroscopia de 2011 a 2015 documentó carcinoma endometrial e Hiperplasia con atipia en los reportes de patología en un 40% de los pacientes con infertilidad, hallazgo probablemente en relación a factor ovárico como causa de infertilidad; fármacos como antiestrogénicos, inhibidores de aromatasas, citrato de clomifeno como inductor de ovulación, gonadotropina recombinante, hormona foliculoestimulante y gonadotropina coriónica humana para control de la hiperestimulación ovárica también fueron mayormente administrados en aquellas pacientes con HE con atipia y cáncer endometrial, estos tratamientos a menudo resultan en niveles suprafisiológicos aumentados y sin oposición de estradiol.²⁰

1.4.4 Terapia hormonal: Se ha documentado la asociación de los estrógenos exógenos con la proliferación endometrial al aumentar el número de receptores de estrógeno / progesterona y la tasa mitótica en las células glandulares del endometrio. Estudios observacionales para investigar la asociación entre la terapia estrogénica y cáncer endometrial fueron publicados por primera vez en 1975, desde entonces el uso de estrógenos sin oposición continua siendo un factor de riesgo para el incremento en la incidencia de hiperplasia endometrial en mujeres postmenopáusicas. En una revisión Cochrane del 2004 se documenta que posterior al uso estrógenos sin oposición por 6 meses el riesgo de presentar hiperplasia endometrial es cuatro veces más con un OR 5.4 (IC 95% 1.4-20.9) y después de 36 meses con un OR de 16.0 (95% IC 9.3 - 27.5).²¹ Otro de los estudios de mayor relevancia en este aspecto fue el estudio Women's HOPE donde se evaluó la seguridad endometrial a los 2 años para 822 mujeres posmenopáusicas con útero intacto observando HE en 3, 15 y 27% de las mujeres que recibieron 0.3, 0.45 y 0.625 mg de CEE, respectivamente, en comparación con ningún caso reportado para mujeres en el grupo de placebo.²²

1.4.5 Moduladores selectivos de los receptores de estrógenos: Algunos moduladores de los receptores de estrógeno (SERMs) incrementan el riesgo de HE, de ellos el tamoxifeno derivado de trifeniletileno es ampliamente utilizado para el tratamiento de cáncer de mama en los casos positivos para receptores de estrógeno y en la prevención del cáncer de mama por su acción antagonista en el tejido mamario.²³ A nivel uterino, actúa como estrógeno débil para activar la transcripción de genes diana receptores de estrógeno (RE) que estimulan la transcripción Sequestosoma (una proteína relacionada con la autofagia) para promover hiperplasia endometrial mediante la activación de la proteína quinasa C Delta (PRKCD), altamente expresada para promover la patogénesis de muchos tumores.²⁴ El raloxifeno por su parte al actuar de forma antagónica en ambos tejidos mama y útero no parece incrementar el riesgo de cáncer endometrial; en un estudio comparativo por Vogel y cols en 2010 demostró que el tratamiento de mujeres posmenopáusicas con raloxifeno en comparación con tamoxifeno se asoció a una incidencia significativamente menor de HE ([RR 0.19; IC 95%, 0.12-0.29) y cáncer de endometrio (RR 0.55; IC 95%, 0.36-0.83),²⁵ a pesar de estos resultados, el tamoxifeno sigue siendo el fármaco de elección en el tratamiento de cáncer de mama en pacientes premenopáusicas a largo plazo es por ello que se necesitan más estudios clínicos efectivos para prevenir la carcinogénesis endometrial inducida por esta terapia.

1.4.6 Cáncer no polipoide colorrectal hereditario: El cáncer colorrectal no poliposo hereditario (CCNPH) también conocido como síndrome de Lynch, es una condición autosómica dominante asociada con un mayor riesgo de una variedad de cánceres relacionados con mutaciones hereditarias en genes reparadores de bases desapareadas de ácido desoxirribonucleico (ADN). Las mujeres con CCNPH tienen un 40% a 60% de riesgo de desarrollar carcinoma de endometrio en comparación con los no portadores de mutaciones.¹⁴ En el estudio publicado por Siriwan y cols en 2017 donde

se evaluó la prevalencia del defecto del gen entre pacientes tailandesas con cáncer de endometrio en un seguimiento de 21 años, se demostró que el síndrome de Lynch le confiere un incremento del riesgo de cáncer de endometrio comparado con la población general 16-61% vs 2%, en ellas, el 6% de los estudios de patología se identificó hiperplasia endometrial como lesión precursora.²⁶

1.4.7 Diabetes: La asociación entre diabetes y varios tipos de cáncer se ha reconocido desde hace más de un siglo, estudios han demostrado que la diabetes incrementa el doble de riesgo de cáncer endometrial que en población no diabética.¹⁴ Aunque existe más que un simple mecanismo para explicar esta asociación, la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia asociada a Diabetes Mellitus tipo 2 tiene un rol bien establecido al estimular la proliferación celular. Akira y cols en su publicación de 2016 evaluaron la prevalencia de metabolismo anormal de la glucosa y resistencia a la insulina (RI) en el cáncer endometrial, en un estudio prospectivo de 2009 a 2015 reportaron una prevalencia mayor de RI en pacientes con Hiperplasia endometrial con atipia y cáncer de endometrio.²⁷

1.4.8 Genética: La comprensión de la patogénesis de la hiperplasia endometrial y el carcinoma endometrial es aún incompleta, sin embargo, se han identificado varias alteraciones genéticas. El carcinoma endometrial es monoclonal en comparación con el endometrio normal, que es policlonal. Tanto pólipos benignos endometriales como la hiperplasia endometrial tienen un comportamiento monoclonal. Los clones de hiperplasia atípica tienen una alteración genotípica que se conserva en el carcinoma posterior. Las mutaciones en los genes PTEN, K-ras y B-catenina conducen a alteraciones en las vías de transducción de señales. El cáncer de endometrio tipo I se caracteriza molecularmente por inestabilidad de microsatélites y expresión reducida de PTEN, B-catenina y K-ras.¹¹ **(Tabla 4)**

1.5 Métodos Diagnósticos

El diagnóstico de Hiperplasia endometrial habitualmente se detecta durante el abordaje de sangrado uterino anormal (SUA) tanto en mujeres premenopáusicas como en mujeres postmenopáusicas con una prevalencia en estas últimas hasta del 15% comparado con <6% en mujeres que cursan asintomáticas.³⁰

La importancia de realizar una adecuada evaluación diagnóstica es el riesgo de progresión a cáncer endometrial (CE) y más importante, su asociación a malignidad en el 43 al 50 % de los casos.⁶

El SUA en la población premenopáusica incluye un espectro de trastornos que pueden incluir menorragia, metrorragia y oligomenorrea; en mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas no existe un hallazgo clínico definitivo por lo que se requiere un muestreo endometrial ya que pueden cursar con periodos prolongados de amenorrea por lo cual la indicación de biopsia en estas pacientes serían factores de riesgo para HE o presencia de células glandulares atípicas en la citología cervical.¹⁴

En un estudio retrospectivo por Boyraz y cols en 2017 posterior a la revisión histológica de citologías cervicales donde se incluyeron 117,560 muestras, se documentó la presencia de células glandulares atípicas en el 0.09% de las muestras, de ellas se asoció patología endometrial en el 33.8% de los casos, con una prevalencia de adenocarcinoma endometrial en el 15% de los casos.³¹

1.5.1 Ultrasonido

La ecografía pélvica es una de las modalidades de imagen más comúnmente utilizada para evaluar el endometrio, siendo la técnica transvaginal la mejor forma de medir el grosor del mismo. En la mujer pre menopáusica, Inmediatamente después

de la menstruación, el endometrio se visualiza como una delgada línea ecogénica que mide de 1 a 4 mm; en la primera mitad del ciclo menstrual su grosor va de 4 a 8 mm al encontrarse en fase proliferativa y en la segunda mitad del ciclo menstrual después de la ovulación, mide hasta 14 mm donde permanece en fase secretora, donde hay un incremento de células ricas en glucógeno y moco. En la mujer postmenopáusica la evaluación por ultrasonido del endometrio, considera un grosor mayor a 5 mm.³²

Grosor endometrial	Número de pacientes con HE / muestra total	Número de casos de cáncer	Valor predictivo negativo
≤ 3mm	1,915/5,383	5	99.6%
≤ 4 mm	2,825/4,383	10	99.6%
≤ 5 mm	3,131/4,383	11	99.6%

En un estudio por Behrooz y cols en 2015 con la finalidad de evaluar la sensibilidad y especificidad de los hallazgos por ultrasonido para HE, la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN fueron del 90.7%, 84%, 97.7% y 84% en la mujer premenopáusica y 100% en mujeres postmenopáusicas.³³

La indicación de biopsia endometrial se justifica en pacientes premenopáusicas con factores de riesgo, con un grosor endometrial mayor a 16 mm; en pacientes postmenopáusicas se debe indicar si el grosor endometrial es mayor de 4 mm si cursan sintomáticas y 9 mm si cursan asintomáticas.³⁴ La evaluación por Resonancia Magnética se reserva para aquellas donde no se pueda evaluar el endometrio por la presencia de fibromas, la posición del útero o patología maligna. En aquellos casos donde la patología sea focal o difusa o con biopsias negativas, la histerosonografía es de gran utilidad.³⁴

1.5.2 Biopsia endometrial: Métodos diagnósticos

Hay tres métodos para la obtención de muestras de endometrio: biopsia con cánula de pipelle, dilatación y curetaje (D & C) e histeroscopia con biopsia dirigida.³⁵ Se

documentarán la utilidad limitaciones y valor estadístico de las diferentes pruebas con evidencia en las revisiones sistemáticas y metaanálisis más recientes.

1.5.2.1 Biopsia con cánula de Pipelle:

Considerada como una alternativa menos invasiva y accesible para la toma de biopsia por su alto acuerdo y coeficiente de cohesión entre el curetaje y Pipelle respecto a adecuada muestra, hallazgos histopatológicos, baja tasa de fracaso, duración de la toma y bajo costo permitiendo de esta una alternativa para el diagnóstico de forma ambulatoria, precisa y rentable con una sensibilidad del 100%, especificidad del 92% VPP 93% y VPN 100%.³⁶

De acuerdo a un metaanálisis y revisión sistemática de Bourdel y cols en 2016, se demostró que la cánula de Pipelle es superior en la detección HE con atipia y Cáncer Endometrial con una tasa de detección del 99,6% en mujeres posmenopáusicas y del 91% en mujeres premenopáusicas. En un estudio que incluyó 7914 mujeres.⁶

(Tabla 5)

1.5.2.2 Dilatación y curetaje:

La dilatación y curetaje (D & C) ha sido durante mucho tiempo el Gold Estándar para la obtención de muestras de revestimiento uterino para análisis histológico, sin embargo varias limitación al utilizar este método hacen que su uso solo sea cuestionable.

Se ha documentado que en el 60% de las muestras obtenidas por D & C, en menos de la mitad se realiza un curetaje de la cavidad, además la totalidad o partes de las lesiones permanecen en la cavidad uterina en un 87% de los legrados en mujeres con lesiones focales, sin tomar en cuenta los riesgos adicionales de la anestesia general, infección y perforación.³⁷

De acuerdo a Sanam y cols en 2017 en una revisión retrospectiva de 163 mujeres en una evaluación de 2010 a 2015 en pacientes con sangrado uterino anormal que se sometieron a D y C y su correlación con hallazgos por patología de muestras quirúrgicas. Los valores de sensibilidad de D y C en el diagnóstico de patologías endometriales fue 49.1%, especificidad 84.5%, positivo 60.5% y predictivo negativo 77.5%. La sensibilidad de D & C en el diagnóstico de diversas hiperplasias endometriales fue del 62.5%, el endometrio proliferativo desordenado el 36.8% y el cáncer de endometrio el 83.3%.³⁸

Al comparar ambos métodos en diagnóstico y exactitud podemos citar la revisión de Demirkiran y cols en el 2013, donde se compararon 478 muestras obtenidas por Pipelle vs D & C, 212 obtenidas con Pipelle vs histerectomía y 161 muestras obtenidas por D & C vs histerectomía, sus hallazgos se agruparon en 5 categorías como normal, hiperplasia, lesión focal, atipia y atrofia; los resultados de este estudio fueron una tasa de concordancia del 67% entre Pipelle e Histerectomía, 70% entre D & C e histerectomía, con una sensibilidad de pipelle para detección de hiperplasia y atipia del 67% y 75% respectivamente; sensibilidad de D & C para detectar hiperplasia y atipia de 62 y 63% respectivamente, concluyendo que ambos métodos demostraron igual tasa de éxito en el diagnóstico de patología endometrial, sin embargo ni Pipelle ni D & C se consideran adecuadas para patología endometrial focal.³⁹

1.5.2.3 Histeroscopia con biopsia dirigida:

Algunos autores destacan la alta precisión de la histeroscopia para distinguir entre un endometrio normal y un endometrio anormal gracias a las ventajas de gran aumento para visualización directa de la cavidad uterina y las posibilidades de toma de biopsias en sitios específicos.⁶

El el 2015 el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia recomienda a la histeroscopia como método diagnóstico para incluir cualquier lesión al proporcionar

la mejor oportunidad para confirmar el diagnóstico de una verdadera lesión endometrial premaligna y excluir un carcinoma endometrial asociado sin previa dilatación y curetaje.³⁴

Sin embargo no es un procedimiento inocuo, sus desventajas incluyen hospitalización del paciente, valoración anestésica, dilatación cervical y uso de medios de distensión que puede originar sobrecarga de líquidos; algunos estudios observacionales han encontrado que la histeroscopia está asociada con un incremento del riesgo de citologías peritoneales positivas en mujeres con cáncer limitado.⁶ Por otra parte la muestra de tejido endometrial obtenido es limitado por lo que su uso está justificado en aquellas pacientes con sospecha de carcinoma endometrial donde los beneficios superan los riesgos.¹⁴

Con respecto al rendimiento diagnóstico por histeroscopia, la mayoría de los autores coinciden en atribuir a esta con buena precisión para el diagnóstico de lesiones claramente malignas pero solo exactitud moderada para hiperplasia, es por ello que Lanieri y cols en 2016, ofrecen un sistema morfológico de puntuación (**Tabla 6**) para realizar diagnósticos diferenciales entre endometrio normal (EN), hiperplasia endometrial (HE) hiperplasia con atipia (HEA) y carcinoma endometrial (CE), confiriéndole una sensibilidad y especificidad de 71.1% y 80%, 48.7% y 82.5%, 63.3% y 90.4%, 95.4% y 98.2% con respecto a NE, HE, HEA y EC, respectivamente. Con valores predictivos positivos y negativos de 76.8% y 80% para EN, 62% y 73.5% para HE, 32.7% y 97% para HEA, 85.7% y 99.5% para EC.⁴³

De los estudios que comparan la D & C con biopsia guiada por histeroscopia en mujeres perimenopáusicas se ha documentado que la biopsia dirigida es más efectiva para recolectar muestras adecuadas en todos los tipos de lesiones, demuestra una mayor precisión diagnóstica con una diferencia estadísticamente significativa en la sensibilidad y en el valor predictivo negativo para las patologías endometriales. Se ha documentado que la histeroscopia confiere una sensibilidad para la hiperplasia atípica del 82% y una especificidad del 98-100%.^{38, 40}

De los métodos mencionados anteriormente podemos citar que en diagnóstico de hiperplasia endometrial, es importante elegir un método que nos permita obtener muestras consideraciones, capturar lesiones globales totales frente a focales, riesgo de efectos adversos graves de cada prueba, la facilidad de operación, uso de dilatadores cervicales, comodidad del paciente y niveles de satisfacción, e instrumentación.

1.5.3 Resonancia magnética

En la actualidad, la resonancia magnética y la tomografía computarizada han demostrado ser útiles para obtener datos preoperatorios sobre la extensión y profundidad de la invasión miometrial en carcinoma endometrial, sin embargo existe evidencia insuficiente para recomendar su uso en el manejo de HE por lo que su uso de forma rutinaria no está recomendado.

1.6 Biomarcadores

Se han investigado varios biomarcadores asociados con la hiperplasia endometrial, tanto para su diagnóstico, clasificación y probabilidad de transformación a malignidad pero ninguno de ellos predice con precisión la enfermedad o el pronóstico para considerarse clínicamente útiles. En una revisión por Allison y cols en 2008 donde se realizaron estudios de inmunohistoquímica en muestras de tejido endometrial, encontraron que el homólogo de fosfatasa y tensina (PTEN), quizás en combinación con células B (BCL-2) y la proteína tipo BCL-2 (BAX) son moléculas que tienen implicaciones en la regulación de la proliferación endometrial, podrían ser potencialmente útiles,^{1,3, 41.}

En un estudio de Taoussi y cols en 2017, demostraron que el gen Astrocito elevado 1 (AEG-1) localizado en el cromosoma 8q22 tiene implicación promotora de tumores a través de un mecanismo de señalización diversa, este oncogén juega un papel

central en la carcinogénesis y la progresión de lesiones premalignas donde su expresión se estudió en muestras de tejido endometrial con hiperplasia con atipia mostrando una elevación gradual desde tejidos normales a tejidos cancerosos.⁴² A pesar de estos hallazgos aún se necesitan más estudios que demuestren su utilidad antes de considerarse su uso.^{1,3}

1.7 Diagnóstico histológico y progresión a cáncer endometrial

El endometrio puede mostrar un amplio espectro histológico dependiente en gran medida del estado hormonal del paciente, alteraciones en el balance hormonal normal darán lugar a alteraciones histológicas. Citada anteriormente, la clasificación de las lesiones endometriales en benignas hiperplasia (HE) y neoplasia intraepitelial endometrial (NEI) separa confiablemente las características histológicas observadas en pacientes con estrógenos sin oposición y las debidas a la acumulación de mutaciones neoplásicas.

El conocimiento sobre las características histológicas de cada una de ellas permite comprender las características de los procesos fisiológicos versus neoplásicos en el endometrio, así como el papel que juega la progesterona en reestablecer los cambios originados por el desbalance hormonal y poder ofrecer intervenciones efectivas. Mientras que la HE y los desórdenes proliferativos constituyen un espectro de cambios histológicos debido a los efectos hormonales, la neoplasia intraepitelial endometrial representa una transición aguda a la neoplasia verdadera con mutaciones/alteraciones moleculares subyacentes.

La hiperplasia endometrial (HE) se caracteriza por una proliferación de glándulas endometriales desordenadas secundario a una estimulación estrogénica prolongada, histológicamente, se visualizan glándulas endometriales dilatadas o "saculadas" mezcladas con pequeños microquistes endometriales.⁴⁴ Un aumento en la densidad de la glándula endometrial, que se observa en la mayoría del tejido además de un

porcentaje de volumen de estroma más bajo, es la característica definitoria que separa los trastornos proliferativos del endometrio donde glándulas con citología alterada deben estar ausentes, característica de la NIE.⁴⁵

La Neoplasia intraepitelial endometrial por su parte debe cumplir 5 criterios, incluida la aglomeración de las glándulas arquitectónicas, citología alterada, tamaño mínimo de 1 mm, exclusión de carcinoma otros imitadores, (Tabla 7) histológicamente se observa un foco de glándulas endometriales agrupadas que superan una proporción de glándula a estroma de 1: 1, el volumen glandular >50% es altamente sugestivo de NIE.^{3,45} No deben incluirse láminas sólidas de células neoplásicas, la pérdida del estroma intermedio y glándulas poligonales con estroma intercalado cuyo hallazgo es altamente sugestivo de carcinoma endometrial.

Los hallazgos histológicos previamente mencionados nos permiten ofrecer un mejor abordaje terapéutico y ofrecer intervenciones oportunas evitando la progresión de estas lesiones; se ha descrito que el 1 al 3% de las mujeres con hiperplasia sin atipia progresaran a carcinoma endometrial bien diferenciado mientras que de un cuarto a un tercio de mujeres con hiperplasia atípica serán diagnosticadas con cáncer durante 1 año de seguimiento después de histerectomía, se ha descrito que del 25-40% de las mujeres con Neoplasia intraepitelial coexistan con carcinoma.^{44, 46}

En un estudio de casos y controles por James y cols en 2010 con datos de una cohorte de 7947 mujeres donde se compararon aquellas con diagnóstico inicial de hiperplasia endometrial o endometrio proliferativo y aquellas que desarrollaron carcinoma endometrial después de al menos un año de seguimiento, se concluyó que el riesgo acumulado de progresión aumentó del 1.2 por ciento (año 4) al 1.9 por ciento (año 9), al 4.6 por ciento (año 19) después del diagnóstico de hiperplasia sin atipia, mientras que el riesgo acumulado aumentó del 8.2 por ciento (año 4) al 12.4 por ciento (año 9) al 27.5 por ciento (año 19) después del diagnóstico de hiperplasia con atipia. En un subanálisis de esta cohorte, el riesgo de carcinoma se mantuvo elevado durante cinco o más años después del diagnóstico de hiperplasia atípica.⁴⁶

1.8 Estrategias para reducción de Riesgos

Factores de riesgo asociados con EH y carcinoma de endometrio han demostrado efectividad en la reducción del riesgo de este tipo de lesiones, por una parte, la adición de progestinas al tratamiento estrogénico en pacientes postmenopáusicas con terapia de reemplazo hormonal, el uso de progestinas de forma oral, cíclica, inyectable o a través de dispositivos intrauterinos de liberación en pacientes con anovulación crónica se ha demostrado en diversas revisiones que abordaremos a detenimiento en el manejo de esta entidad.²⁸

Por otro lado, medidas preventivas que incluyen dieta, ejercicio, pérdida de peso y sensibilizadores de insulina como la Metformina, se han considerado como intervenciones que pueden tener implicación en la prevención de HE aunque su eficacia y seguridad específicamente como parte del manejo preventivo es poco claro.²⁹

Se ha documentado la expresión de receptores de andrógenos en el tejido endometrial con implicaciones tanto en su fisiología como en su fisiopatología; siendo precursor local de estrógenos, su activación local y conversión favorece tanto la decidualización que permite la implantación de embarazos como reparación y proliferación del endometrio, es así como su deficiencia o exceso se ha visto implicada en patologías endometriales in vitro.⁵ Estos hallazgos ofrecerán un importante potencial terapéutico para la regulación de la función endometrial que trataremos con detenimiento.

1.9 Tratamiento de la hiperplasia endometrial

En el contexto de la exposición prolongada y sin oposición a estrógenos, el endometrio puede adquirir un crecimiento desordenado, originando cambios que

anteriormente hemos citado y cuyas lesiones son precursoras de cáncer o coexistir con un carcinoma donde la estrategia de manejo definitiva es la histerectomía.^{47, 48}

Sin embargo para aquellas pacientes premenopáusicas la estrategia terapéutica no está bien definida, el manejo no quirúrgico es aceptable para pacientes que desean fertilidad futura o con suficientes comorbilidades médicas que impiden el tratamiento quirúrgico.^{48, 49}

El objetivo terapéutico para el primer grupo de pacientes es la eliminación completa de la enfermedad, la reversión a la función normal endometrial y la prevención del adenocarcinoma invasivo; para aquellas pacientes no candidatas a abordaje quirúrgico, los objetivos incluyen la estabilización de la enfermedad, la reducción del riesgo de desarrollar cáncer de endometrio y conversión a tratamiento médico crónico.

Las opciones actuales de tratamiento no quirúrgico de los trastornos del revestimiento endometrial incluyen terapia hormonal. La ablación endometrial que previamente se había manejado como parte de las intervenciones no se recomienda actualmente al no poder garantizar la destrucción endometrial completa además de la formación de adherencias intrauterinas haciendo que la cavidad sea parcialmente inaccesible para su seguimiento.³

Varios estudios han intentado manipular la naturaleza hormonal de la hiperplasia y el cáncer mediante receptores dirigidos a hormonas expresadas en lesiones para iniciar la muerte celular tumoral. Los tratamientos hormonales con potencial tanto en la práctica como en la teoría incluyen progestinas, moduladores del receptor de estrógenos (SERMS), inhibidores de la aromatasa, inhibidores de la sulfatasa y antagonistas de la hormona liberadora de la gonadotropina (GNRH).⁵¹

El uso de derivados de la progesterona ha sido de gran interés al contar con un perfil de toxicidad aceptable; su uso contrarresta los efectos mitogénicos de estrógenos

induciendo la diferenciación secretora, disminuyendo la celularidad glandular, induciendo apoptosis e inhibiendo angiogénesis en el miometrio es por ello que en el manejo de HE sea una de las terapias más recomendadas de ahí que previo al abordar el manejo de esta patología recordaremos algunas características de las mismas y sus efectos a nivel endometrial.^{8,50}

1.9.1 Farmacología de las progestinas

Las progestinas son hormonas sintéticas que derivan de tres posibles fuentes: A) la progesterona natural, B) los andrógenos, C) la espironolactona. La progesterona natural y las progestinas sintéticas tienen como mecanismo de acción básico el efecto progestacional que bloquea la proliferación del endometrio por los estrógenos e induce la fase secretora, regulando así el ciclo menstrual y, en caso de embarazo favoreciendo la implantación y el mantenimiento del embrión.⁵¹

Para ejercer este efecto progestacional típico sobre el endometrio, las progestinas deben fijarse a sus receptores específicos: receptores de progesterona alfa y beta. Después de fijadas a estos receptores, por un mecanismo de inhibición enzimática y de bloqueo de proteínas transportadoras, producen sus efectos en endometrio, sin embargo otras progestinas sintéticas pueden presentar efectos no progestacionales mediante la fijación a otros tipos de receptores de esteroides como son los receptores androgénicos, estrogénicos, mineralocorticoides, glucocorticoides, etc.

Las progestinas son un grupo químicamente diverso de compuestos con una multiplicidad de acciones sobre receptores progestágenos y estrógenos, andrógenos, mineralocorticoides, glucocorticoides y otros. La clasificación como progestinas se basa en el momento de la introducción (primera generación, segunda generación, tercera generación y cuarta generación), así como su distinción farmacológica.⁵² **(Tabla 8 y 9)**

Las progestinas difieren en gran medida debido a su estructura química y derivación. Hay cuatro tipos de progestinas oralmente activas. Estos son derivados de 19-nortestosterona (noretindrona), derivados de progesterona, derivados de 19-norprogesterona y uno derivado de espironolactona (drospirenona).⁵²

Las progestinas se pueden administrar vía oral, intramuscular, crema vaginal micronizada o a través de dispositivos intrauterinos. Tradicionalmente el acetato de medroxiprogesterona (AMP) y acetato de meggestrol, con diferentes dosis y horarios, han sido las terapias más comúnmente utilizadas en el entorno clínico, demostrando una regresión de la hiperplasia hasta en el 90% de aquellas pacientes que reciben AMP.⁴⁷

1.9.1.1 Acetato de Medroxiprogesterona

El AMP es un progestágeno esterooidal sintético que administrado a intervalos de 3 meses o cíclicamente durante 3 meses (2 semanas de cada mes) induce cambios endometriales que van desde hiperplasia glandular exagerada de forma inicial hasta una disminución de la densidad de los vasos sanguíneos. Se ha demostrado que el uso de esta terapia ha demostrado una remisión hasta en un 54% de la HE.^{53, 54}

En una revisión por Satoshi y cols en 2017 evaluó 39 pacientes entre 2005 y 2015 a quienes se les administró dosis altas (600 mg / día) de MPA durante 26 semanas, demostraron una tasa de respuesta para el tratamiento de hiperplasia endometrial del 93% y una recurrencia en el 50% durante su seguimiento.⁵⁴

1.9.1.2 Acetato de Meggestrol

El acetato de meggestrol (MA) es un progestágeno esteroideo (específicamente, progesterona 17-hidroxilada) con efectos predominantemente progestacionales y antigonadotrópicos que se ha demostrado tiene el potencial de inhibir la proliferación en el útero y tratar la HE. Se ha informado que la AM en dosis que varían de 160 a

320 mg / día es un método efectivo de tratamiento para patologías endometriales sin causar efectos dañinos marcados sobre los perfiles lipídicos séricos o los niveles de glucosa; algunos estudios han informado remisión completa en más del 90% de los pacientes⁸. En 2007 un estudio publicado en la escuela de medicina de la universidad de Nueva York, en un seguimiento de 31 pacientes con EH atípica que recibieron una dosis de 160 mg al día por vía oral durante al menos 12 semanas mostraron una respuesta positiva en 4 semanas, resultado que fue confirmado por biopsia endometrial o dilatación y curetaje.⁵³

1.9.1.3 Levonorgestrel

El levonorgestrel (LNG) es un progestágeno de segunda generación (progestágeno sintético) comúnmente utilizado como componente activo en algunos anticonceptivos hormonales. El dispositivo intrauterino impregnado de LNG (DIU-LNG) es actualmente una opción de tratamiento muy común para EH. Este dispositivo libera una cantidad constante del dentro del útero (5ng/g) y se opone eficazmente al efecto estrogénico.^{8, 53}

El sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (LNG-IUS) produce atrofia del epitelio glandular, decidualización prominente del estroma y supresión de la formación de arterias espirales, así como grandes vasos dilatados de paredes delgadas. Usuaris de LNG-IUS, demostraron una histología caracterizada por atrofia glandular y estroma decidualizado en todas las muestras con evidencia de inflamación y necrosis. Estos hallazgos histológicos varían según la distancia y el contacto con el dispositivo; endometrio más cercano al mismo demuestra almohadones de pseudodecidificación edematosa, células fusiformes y ocasionalmente micropapilas superficiales.⁵³

En el estudio de Hatem y cols del 2013 donde participaron 120 mujeres perimenopáusicas con hiperplasia endometrial sin atipia quienes recibieron LNG-IUS vs Acetato de Noretisterona 15 mg / día durante 3 semanas / ciclo durante 3-6 meses

con reporte de biopsias endometriales a los 3, 6 y 12 meses después del tratamiento demostraron una tasa de regresión significativamente más alta en el grupo de LNG-IUS que en el grupo de NET (67.8% vs. 47.5%, riesgo relativo [RR], 1,42; una tasa de histerectomía durante el período de seguimiento fue significativamente mayor en el grupo NET (57.4% vs.22%, $p < 0.001$).⁵⁵

1.9.1.4 Acetato de noretindrona o acetato de noretisterona

La noretisterona (o noretindrona) es un progestágeno esterooidal sintético, oralmente activo con efectos antiandrógenos y antiestrógenos. En el estudio de Nooh y cols del 2015 donde se trató de evaluar la efectividad y la seguridad de Depo-Provera (acetato de medroxiprogesterona) en el tratamiento de la hiperplasia endometrial (EH) y compararlo con el acetato de noretisterona en 146 mujeres de 35 a 50 años con sangrado uterino anormal e HE, se demostró una tasa de regresión del 67.1% después de 6 meses de tratamiento.⁵⁶

Como hemos observado, las progestinas se han utilizado ampliamente como tratamiento no quirúrgico de HE, sin embargo se han informado tasas de resistencia de aproximadamente 12% a 53% después del tratamiento con ellas,⁸ el fracaso del tratamiento puede depender de varios detalles, como la edad, la salud, otras enfermedades y el grado o tipo de hiperplasia del paciente. **(Tabla 10).**

1.9.2 Otras terapias

El Danazol, un andrógeno sintético, derivado de 17α -etioniltestosterona se usa generalmente como una opción de tratamiento para la endometriosis ha demostrado efectividad para inducir un estado hipoestrogénico e hipoandrogénico que resulta en la atrofia del endometrio. Varios estudios han demostrado los efectos significativos de Danazol contra HE haciendo de este una alternativa efectiva y segura. Sin embargo, algunos estudios han sugerido que su uso está asociado con aumentar el riesgo de cáncer de ovario en mujeres con endometriosis además de hirsutismo y la

profundización de la voz. De acuerdo a la revisión de la literatura se necesitan más estudios para garantizar seguridad terapéutica.⁵⁷

La metformina (N, N-dimetilbiguanida) que pertenece a una clase de biguanidas se usa comúnmente para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 y PCOS, especialmente en individuos con sobrepeso y obesidad, dado que la resistencia a la insulina se asocia con la aparición de HEA algunos estudios han demostrado que la metformina tiene efectos antiproliferativos, antiinvasivos y antimetastásicos en cánceres múltiples, de ahí parte el enfoque lógico para el tratamiento de HE con esta terapéutica.⁵⁸

En una revisión por Nwanodi del 2017 el uso de Metformina como agente único en un estudio de casos y controles donde participaron 40 pacientes, 28 a quienes se prescribió Metformina 850 mg dos veces al día versus 12 con placebo, se demostró una reducción del 17.2% en los casos de hiperplasia con atipia con una P significativa $P = .002$. El uso de metformina comparado con ciproterona/etinilestradiol 2mg/35mcg 21 días por mes por 6 meses logró una regresión completa con una P significativa $p=0.004$. Con estos hallazgos se demuestra una tendencia al uso de Metformina en el manejo de HE sin embargo las limitaciones de los estudios incluyen el número limitado de pacientes por lo que la evidencia es insuficiente para apoyar o refutar el uso de metformina sola o en combinación como terapia estándar para el tratamiento de la hiperplasia endometrial.^{58, 59}

El endometrio contiene receptores de GnRH y los agonistas de GnRH tras una exposición prolongada, pueden regular a la baja los receptores de GnRH al suprimir el eje hipotalámico hipófisis-ovario, inhibiendo así la producción de estrógenos, con un efecto antiproliferativo directo sobre las células endometriales.⁶⁰ Un estudio en el que GnRH y tibolona (un esteroide sintético con efectos estrogénicos y progestagénicos) fueron utilizados para tratar HE, se logró la remisión completa en todos los pacientes, pero con un 19% de recurrencia dentro de los 2 años posteriores

al cese de la terapia. ⁶¹ Sin estudios recientes y con la necesidad de realizar nuevos ensayos para determinar su utilidad en el manejo de HE, su uso debe ser limitado.

1.10 Tratamiento quirúrgico

La histerectomía (resección del útero y cérvix) es el tratamiento quirúrgico de elección para pacientes con hiperplasia con atipia en estado postmenopáusico o cuando tiene fertilidad satisfecha ³, **(Tabla 11)**. Se ha descrito que a pesar de los altos porcentajes de respuesta al manejo médico, aproximadamente un tercio de las pacientes con HE terminarán en cirugía⁴.

La histerectomía por laparoscopia se ha considerado como el mejor abordaje debido a su asociación con mejor estancia intrahospitalaria, menor dolor postoperatorio y periodo de recuperación más corto, sin embargo en ausencia de carcinoma endometrial, la histerectomía extrafascial por cualquier vía es apropiada, su abordaje depende de la extensión del procedimiento planificado y la habilidad del cirujano.^{12,14}

Los estudios indican que tanto la histerectomía total laparoscópica, la histerectomía asistida por robot o la histerectomía vaginal se asocian con menor morbilidad comparadas con la histerectomía abdominal al asociarse a menor dolor postoperatorio, menor estancia intrahospitalaria y recuperación más rápida comparada con la cirugía abierta así como menor fiebre postoperatoria y menor número de complicaciones con este abordaje.

Kluivers y cols en su publicación del 2011 comparan la histerectomía laparoscópica versus total abdominal más salpingooforectomía bilateral en un seguimiento a 5 años en mujeres con HE con atipia y carcinoma endometrial. Se asignaron 11 pacientes a cirugía por laparoscopia y 6 cirugías abiertas, la finalidad del estudio era evaluar la calidad de vida y la recuperación en las primeras 12 semanas después de la cirugía con un seguimiento promedio de 60 meses, reportándose que la histerectomía

laparoscópica se asoció con una mejor calidad de vida en el periodo de recuperación sin embargo la mayor limitación del estudio es su reducido número de pacientes.⁷⁰.

Se ha descrito que la histerectomía supracervical o morceración del útero no están indicadas; se ha demostrado que el 39% de los cortes en frío se correlacionaron con diagnóstico final por patología y el 57% de los especímenes con carcinoma encubierto.¹⁴ La evaluación patológica debe incluir la apertura del espécimen para evaluar evidencia a gran escala de una tumoración o invasión miometrial ya que incluso para patólogos experimentados el diagnóstico de hiperplasia endometrial neoplasia endometrioide y carcinoma es difícil. En una revisión retrospectiva de registros médicos de 903 mujeres que se sometieron a tratamiento quirúrgico, la tasa de incidencia de carcinoma de muñón cervical se identificó en un 0,33% de las pacientes por lo que su práctica no debe ofrecerse en pacientes con riesgo de malignidad.⁷¹

Se debe tener consideración por el riesgo de malignidad concurrente durante el procedimiento quirúrgico en aquellos casos con atipia, sin embargo no está recomendada de forma rutinaria la linfadenectomía ya que esta resulta en sobretreatmento en la mayoría de las pacientes, una estrategia razonable es esperar el reporte final de patología para seleccionar pacientes que se beneficiarían de una linfadenectomía.⁷⁰ En cuanto a la realización de salpingooforectomía rutinaria, ésta se reserva para pacientes postmenopáusicas disminuyendo así el riesgo de malignidad.

En cuanto a las complicaciones por el tipo de abordaje Rossito y cols en un estudio de cohorte retrospectivo en patología endometrial y cáncer endometrial en etapas tempranas de 2013 a 2016 demostraron menor tiempo quirúrgico en laparoscopia estándar con una p significativa ($p = 0001$) sin embargo para pérdida sanguínea, conversión a laparoscopia o laparotomía así como complicaciones intra y postoperatorias no se demostraron resultados estadísticamente significativos.⁷²

1.10.1 Otros enfoques quirúrgicos

En mujeres con HE con contraindicaciones para cirugía mayor, la resección endometrial y la ablación se han descrito como medidas terapéuticas; en teoría la destrucción del endometrio pudiera prevenir progresión de la hiperplasia a carcinoma, sin embargo ninguno de estos métodos desarrollados originalmente para el manejo de la metrorragia destruyen completamente toda la capa endometrial. Además, ambas técnicas limitan el valor de la vigilancia posterior mediante la ecografía de la biopsia endometrial. Los datos actuales se limitan a informes de casos y series de casos pequeños, principalmente en mujeres con hiperplasia endometrial sin atipia. Hasta que se informen estudios más grandes con un seguimiento más prolongado, la resección endometrial o la ablación como terapia primaria no puede ser recomendada.¹⁴

1.11 Evaluación de la respuesta endometrial durante el manejo con progestinas

La buena sensibilidad del endometrio a las hormonas esteroides sexuales endógenas crea un entorno único con una morfología microscópica cambiante y variada. Ya sea el ciclo equilibrado del estrógeno y la progesterona coordinando la menstruación en las mujeres premenopáusicas o la proliferación epitelial maligna que propulsa los estrógenos sin oposición, los mejores efectos clínicos e histológicos de estas hormonas en el endometrio son bien conocidos entre los médicos. Específicamente, en las últimas dos décadas, la terapia con dosis altas de progesterona se ha convertido en una alternativa viable a la histerectomía en pacientes con hiperplasia atípica y carcinoma endometrial y puede administrarse sistémicamente con progestinas orales o localmente con un dispositivo intrauterino (DIU) que libera progesterona.

Los cambios microscópicos inducidos por la progesterona sin oposición en el endometrio normal o benigno incluyen glándulas de aspecto inactivo, decidualización

del estroma y diversas metaplasias citológicas. Wheeler y cols en el año 2007 examinaron los efectos del tratamiento con progesterona en 44 pacientes tratados para Hiperplasia con atipia durante 20 meses, proponiendo un esquema de clasificación para la evaluación histológica concluyendo que la atipia citológica y las anomalías arquitectónicas que persisten durante más de 6 meses de terapia se asocian fuertemente con el fracaso del tratamiento.

Mentrikoski y cols evaluaron la respuesta endometrial en 34 pacientes con diagnóstico de Hiperplasia Endometrial con atipia y carcinoma bien diferenciado de muestras obtenidas por biopsia o curetaje que recibieron tratamiento con progestinas evaluando la tasa de resolución, regresión, persistencia y progresión en muestras definitivas, durante un seguimiento de 20 meses. Ocho pacientes (44%) con HEA fueron premenopáusicas, con una edad media de 38 años (rango, 25-39 años) y 10 (56%) fueron posmenopáusicas, con una edad media de 57 años (rango, 50-74 años). Seis pacientes (50%) con carcinoma endometrial eran premenopáusicas, con una edad media de 32 años (rango, 18-42 años), mientras que 6 (50%) eran posmenopáusicas, con una edad media de 64 años (rango, 54-78 años). Un total de 7 pacientes (23%) fueron tratados con liberación de levonorgestrel y 23 (77%) fueron tratados con progestinas orales (acetato de megestrol con dosis de 40-160 mg/día) En general, la proporción total de glándula a estroma disminuyó después del inicio de la terapia con progesterona. Diez (55%) casos mostraron endometrio completamente inactivo, mientras que 2 (11%) casos mostraron apiñamiento glandular focal y residual con efecto de tratamiento. Además, la complejidad arquitectónica aumentada (confluencia / cribiforme) no se ve en las muestras de biopsia pretratamiento se notaron en 4 (22%) casos. En la mayoría de los casos, se observaron disminuciones subjetivas en el tamaño nuclear y en la relación núcleo-citoplasma. Los contornos nucleares Irregulares progresaron a picnosis ovalada, redonda y eventual en casos inactivos. Los nucléolos estuvieron ausentes en 2 (11%) casos, discretos en 14 (78%) y prominentes / conspicuos en 2 (11%) casos. La cromatina nuclear estaba bien en 15 (83%) casos con manchones, y gruesos y agrupados en 3 (17%). La mediana de la tasa mitótica por glándula disminuyó

después del tratamiento (0,03; rango, 0-0,4), en comparación con las muestras de pretratamiento (0,2; intervalo, 0,1-1,0). Las células del estroma se deciduizaron y, ocasionalmente, se centrifugaron después del tratamiento. De 18 pacientes diagnosticados con HEA en base a la muestra original, 13 (72%) resolvieron completamente, mostrando endometrio inactivo o secretor con efecto de progesterona en las muestras finales. Dos casos (11%) mostraron regresión a hiperplasia sin atipia y 3 (17%) casos progresaron a carcinoma.

Las 4 categorías para evaluar la respuesta al tratamiento se resumen de la siguiente manera: Resolución, si la muestra final muestra endometrio atrofiado, proliferativo o secretor; Regresión, si la muestra final mostró hiperplasia sin atipia; Persistencia si hiperplasia endometrial está presente en la muestra original y final; y Progresión, si la muestra pretratamiento mostró hiperplasia con atipia y la muestra final muestra carcinoma moderado o poco diferenciado.⁶²

Resolución	Negativo para hiperplasia residual
Regresión	Hiperplasia endometrial con efecto progestacional al tratamiento
Persistencia	Hiperplasia endometrial con atipia sin efecto progestacional al tratamiento
Progresión	Adenocarcinoma endometrial endometrioide

2. Planteamiento del problema

La hiperplasia endometrial es considerada como una lesión precursora del cáncer endometrial, siendo su incidencia tres veces más alta que esta última, existen diferentes modalidades de manejo para evitar su progresión a cáncer sin embargo no existe un estándar en el manejo de la misma por lo que es necesario conocer las tasas de resolución, regresión, persistencia y progresión con las diferentes opciones terapéuticas para ofrecer la mejor alternativa posible tanto en pacientes quienes la preservación de la fertilidad es el pilar fundamental del manejo así como en aquellas no candidatas a manejo quirúrgico.

3. Pregunta de investigación

¿Cuál es la tasa de regresión de hiperplasia endometrial en mujeres que reciben progestinas en el INPer?

¿Cuál de las opciones terapéuticas para el manejo de hiperplasia endometrial muestra los mejores resultados en cuanto a tasas de resolución y regresión en el INPer?

¿Qué porcentaje de pacientes con hiperplasia tienen progresión de la patología en el INPer?

¿Cuál es la correlación histopatológica de las muestras obtenidas por biopsia y los especímenes obtenidos mediante cirugía como parte del manejo inicial?

¿Qué evidencia existe en la literatura internacional sobre las diferentes modalidades de manejo en hiperplasia endometrial?

4. Hipótesis de trabajo

Consideramos que el manejo de mujeres con hiperplasia endometrial en el INPer tendrá una tasa de respuesta completa del 80% con uso de progestinas a seis meses cuyo objetivo es preservación de la fertilidad o en aquellas no candidatas a manejo quirúrgico.

5. Justificación

La incidencia reportada de HE realiza usualmente en abordaje de sangrado uterino anormal que es una situación común a partir de los 50 años, rara vez presente en mujeres menores de 30 años, donde el diagnóstico se realiza en muchas ocasiones como parte del protocolo de infertilidad en estas últimas la exposición a estrógenos sin oposición como parte de su manejo o en aquellas con sangrado uterino anormal, implican cambios en el funcionamiento normal del endometrio, situaciones que hacen de la hiperplasia endometrial un diagnóstico frecuente en la consulta ginecológica.

En este contexto, en la búsqueda de ofrecer la mejor intervención terapéutica y lograr la regresión de las lesiones no está bien estandarizada por lo que es fundamental hacer un diagnóstico preciso y otorgar la mejor intervención disponible tanto en pacientes premenopáusicas como en aquellas postmenopáusicas.

En nuestro Instituto a pesar de que las revisiones actuales de la literatura ofrecen opciones terapéuticas de manejo bien definidas existe una amplia variedad de los mismos a diferente posología por lo que la evaluación de esta intervención en el tejido endometrial sea difícil de evaluar, por otro lado la falta de actualización de criterios patológicos a pesar de las recomendaciones de la OMS en el 2014, generan confusión al momento de otorgar manejos por parte del proveedor de salud.

6. Objetivos

Objetivo General: Conocer la tasa de respuesta completa en mujeres con hiperplasia endometrial que reciben tratamiento con progestinas en sus diferentes modalidades de manejo así como correlación patológica en especímenes obtenidos mediante cirugía en el INPer.

Objetivos Particulares: Buscar y actualizar la bibliografía relacionada con el tema, haciendo una revisión sistemática de la literatura sobre el manejo con progestinas en mujeres con hiperplasia endometrial.

Conocer la tasa de concordancia de las diferentes pruebas diagnósticas en pacientes con hiperplasia endometrial y los reportes histopatológicos de los especímenes obtenidos mediante cirugía en mujeres en el INPer.

Identificar predictores clínicos para progresión de lesiones en mujeres tratadas con progestinas en el INPer.

7. Material y métodos

Se realizó un estudio observacional de cohorte retrospectivo con mujeres con diagnóstico de hiperplasia endometrial en Instituto Nacional de Perinatología utilizando los datos obtenidos entre Enero 2015 a Diciembre de 2017, con la nueva clasificación de hiperplasia endometrial propuesta por la OMS en el 2014.

7.1 Diseño y población de estudio

Se integró una cohorte de mujeres con hiperplasia endometrial a quienes se les ofreció manejo con progestinas como aquellas cuya primera opción terapéutica fue la histerectomía en el Instituto.

7.1.1. Tipo de estudio

Estudio observacional de cohorte retrospectivo

7.1.1.1 Características de las mujeres incluidas

Se incluyeron mujeres con biopsia endometrial positiva para Hiperplasia endometrial y neoplasia intraepitelial endometriode de acuerdo a los criterios de la OMS 2014, datos obtenidos por el departamento de patología de especímenes obtenidos de Enero de 2015 a Diciembre de 2017

7.1.2 Tamaño de la muestra

Se reporta una serie de 37 casos de mujeres con hiperplasia endometrial/neoplasia intraepitelial endometriode quienes recibieron tanto manejo quirúrgico como farmacológico con progestinas.

7.1.3 Criterios de Inclusión

- Mujeres de 25 a 60 años
- Con biopsia positiva para Hiperplasia endometrial o neoplasia intraepitelial endometrial en el periodo de Enero 2015 a Diciembre de 2017
- Pacientes sin contraindicación para manejo de progestinas con reportes de biopsias a los 6, 12 y 24 meses según el caso
- Pacientes quienes recibieron tratamiento quirúrgico inicial con reporte histopatológico
- Con consentimiento informado para tratamiento y con disponibilidad de seguimiento.

7.1.4 Criterios de exclusión

- Mujeres menores de 25 años o mayores de 60 años
- Mujeres con diagnóstico de hiperplasia endometrial no incluidas en la clasificación OMS 2014
- Pacientes quienes perdieron seguimiento, expedientes incompletos o sin biopsias de control durante seguimiento en aquellas manejadas con progestinas.
- Expedientes incompletos.

7.1.5 Variables

Independiente

Tratamiento médico o quirúrgico

Definición operacional. El tratamiento médico es la administración continua de progestinas en mujeres seleccionadas con diagnóstico de hiperplasia endometrial durante mínimo 6 meses.

El tratamiento quirúrgico es el procedimiento quirúrgico cuya finalidad es la remoción del útero, tratamientos para la neoplasia intraepitelial endometrial / hiperplasia atípica y adenocarcinoma endometrioide endometrial.⁸

Tipo de variable: Cualitativa, nominal dicotómica

Nivel de medición: Presente, ausente

Variables dependientes

Respuesta completa o resolución: Se define como la ausencia completa de hiperplasia endometrial a los seis meses de inicio de manejo conservador, negativo para hiperplasia. Hallazgos histológicos incluyen endometrio atrofiado, proliferativo o secretor.⁶²

Tipo de variable: Cualitativa, discreta

Nivel de medición: Porcentaje 1-100%

Respuesta parcial o regresión: Se define como enfermedad residual de hiperplasia con degeneración o atrofia de las glándulas endometriales a los seis meses de inicio de manejo conservador. Histológicamente hallazgos indican hiperplasia endometrial con efecto progestacional al tratamiento.⁶²

Tipo de variable: Cualitativa, discreta

Nivel de medición: Porcentaje 1-100%

Persistencia: Se define como enfermedad residual en el resultado histopatológico a los seis meses de inicio de manejo conservador. Histológicamente hallazgos indican hiperplasia endometrial con atipia sin efecto progestacional al tratamiento. ⁶²

Tipo de variable: Cualitativa, discreta

Nivel de medición: Porcentaje 1-100%

Progresión: Se define como el avance de la lesión a un grado mayor en el resultado histopatológico a los seis meses de inicio de manejo conservador. Histológicamente hallazgos indican adenocarcinoma endometrial endometriode. ⁶²

Tipo de variable: Cualitativa, discreta

Nivel de medición: Porcentaje 1-100%

Índice de masa corporal: (IMC) es una razón matemática que asocia la masa y la talla de un individuo, se calcula dividiendo el peso en kilogramos por el cuadrado de la altura en metros (kg/m^2). Normal 18.5 - 24.9 kg/m^2 , Sobrepeso 25 - 29.9 kg/m^2 , Obesidad > 30 kg/m^2 . ⁶³

Tipo de variable: Cualitativa, continúa

Nivel de medición: Normal 18.5 - 24.9 kg/m^2 , Sobrepeso 25 - 29.9 kg/m^2 , Obesidad > 30 kg/m^2

Nuliparidad: Mujer nulípara es aquella que no ha tenido un parto vaginal previo independientemente del resultado. ⁶⁴

Tipo de variable: Cualitativa, nominal, dicotómica

Nivel de medición: Presente, ausente

Síndrome de ovario poliquístico (SOP): trastorno endocrino metabólico caracterizado por 2 de al menos las siguientes características, hiperandrogenismo clínico o bioquímico, oligo-ovulación, y presencia de ovarios de morfología poliquístico. ⁶⁵

Tipo de variable: Cualitativa, nominal, dicotómica

Nivel de medición: Presente, ausente

Terapia de reemplazo hormonal (TRH): Término usado para la administración de estrógeno, o estrógeno más progestina, a mujeres que han llegado a la menopausia.⁶⁶

Tipo de variable: Cualitativa, nominal, dicotómica

Nivel de medición: Presente, ausente

Anovulación crónica: estado estable en el cual los ritmos mensuales asociados con la ovulación no son funcionales.⁶⁷

Tipo de variable: Cualitativa, nominal, dicotómica

Nivel de medición: Presente, ausente

Infertilidad: Una enfermedad caracterizada por la imposibilidad de establecer un embarazo clínico después de 12 meses de relaciones sexuales regulares sin protección o debido a un deterioro de la capacidad de una persona para reproducirse como individuo o con su pareja.⁶⁹

Tipo de variable: Cualitativa, nominal, dicotómica

Nivel de medición: Presente, ausente

Diabetes: grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia como resultado de defectos en la secreción de insulina, la acción de la insulina o ambas.⁶⁸

Tipo de variable: Cualitativa, nominal, dicotómica

Nivel de medición: Presente, ausente

7.2 Protocolo clínico

Todas las mujeres incluidas en el estudio fueron diagnosticadas en el instituto en el seguimiento de sangrado uterino anormal o como hallazgo incidental de estudios de imagen como protocolo del estudio de infertilidad; se les realizó biopsia hasta contar con la certeza diagnóstica de cursar con hiperplasia endometrial y/o neoplasia intraepitelial endometrioide utilizando la clasificación OMS 2014 por el servicio de patología; dichas pacientes recibieron manejo ya sea con progestinas para preservación de la fertilidad o

tratamiento quirúrgico en aquellas con fertilidad satisfecha o quienes solicitaron tratamiento definitivo.

Todas las mujeres recibieron asesoría sobre el manejo, riesgo de recurrencia, regresión, persistencia y progresión en aquellas a las que se les ofreció manejo quirúrgico, complicaciones relacionadas al tratamiento por parte del servicio de oncología y biología de la reproducción firmando consentimiento informado respectivo.

El seguimiento se dio de la siguiente forma.

Visita 1. Se realizó apertura de expediente, historia clínica, examen físico, se realizaron estudios de laboratorio básico (Biometría Hemática completa, química sanguínea 10 elementos, grupo sanguíneo, tiempos de coagulación y examen general de orina), así como estudios especiales en aquellas dentro del protocolo de infertilidad (cultivos cervicovaginales, urocultivo, cultivo para Chlamydia, ureaplasma y mycoplasma, perfil hormonal y perfil tiroideo), y ultrasonido ginecológico.

Visita 2. Al contar con ultrasonido con hallazgos en relación a hiperplasia endometrial, se les realizó biopsia endometrial con cánula de pipelle, novak, histeroscopia con biopsia dirigida o legrado y curetaje, se les explicó la importancia de obtener muestra endometrial de acuerdo al caso los riesgos y complicaciones del procedimiento, aceptando y firmando los consentimientos respectivos.

Visita 3. Se les explicó el resultado de la biopsia endometrial y se indicó tratamiento médico en aquellas con preservación de la fertilidad o no candidatas a manejo quirúrgico y/o se les programó para tratamiento definitivo si lo solicitaron o tenían fertilidad satisfecha en aquellas con hallazgos con atipia previo abordaje se solicitaron valoraciones preoperatorias con Electrocardiograma y/o radiografía de tórax.

Visita 4. En aquellas que aceptaron manejo con progestinas, se les explicó tipo de manejo, riesgos así como terapia hormonal tanto a dosis bajas (Acetato de

medroxiprogesterona 10 mg/día, Acetato de noretindrona 5mg/día, Progesterona micronizada 200 mg/día, Acetato de megestrol 20-40 mg/día) como a dosis altas (Acetato de Medroxiprogesterona 150 mg/dosis IM mensual, Acetato de megestrol 160 mg/día) o el sistema de liberación de levonorgestrel intrauterino (Mirena) en estas últimas previa autorización y firma de consentimiento respectivo.

Visita 5. Se dio seguimiento a los tres meses y se realizó examen pélvico y ultrasonido pélvico endovaginal.

Visita 6. Se dio seguimiento a los seis meses y se les realizó examen pélvico, biopsia endometrial con cánula de pipelle o biopsia por histeroscopia según el caso y ultrasonido pélvico endovaginal.

Visita 7. Se entregaron resultados de la biopsia endometrial y fue valorada el tipo de respuesta (Resolución, regresión, persistencia o progresión); pacientes con resolución o respuesta completa se discontinuó terapia hormonal y fueron referidas al servicio de biología de la reproducción para continuar protocolo de infertilidad en caso de no lograr embarazo se citó en 6 meses para nueva biopsia de control. En aquellas con persistencia se continuó la terapia hormonal a dosis altas o se administró terapia local con dispositivo Mirena; en pacientes con progresión de la enfermedad se ofreció manejo quirúrgico definitivo previo protocolo quirúrgico.

7.3 Diseño estadístico

Se utilizó estadística descriptiva utilizando medidas de tendencia central y de dispersión para variables cuantitativas y frecuencias con porcentajes para variables cualitativas. Se realizaron comparaciones entre mediciones basal a los seis meses y 12 meses utilizando pruebas de CHI cuadrada y/o t de student de acuerdo a la distribución de cada variable. Se utilizó un programa estadístico SPSS versión 23 para Windows (Chicago, USA).

7.4. Protocolo revisión de la literatura

Se hizo una revisión de la literatura de los últimos cinco años utilizando las siguientes palabras clave “endometrial hiperplasia”, “endometrial intraepithelial neoplasia”, “endometrial hiperplasia classification”, “endometrial sampling”, “endometrial biopsy”, “endometrial sampling devices”, “endometrial lesions”, “atypical endometrial hiperplasia”, “hysteroscopic evaluation of endometrium”, “postmenopausal bleeding”, “abnormal uterine bleeding”, “endometrial hiperplasia treatment”, “endometrial hiperplasia conservative therapy”. Se limitó la búsqueda a artículos en inglés y español. Se incluyeron y analizaron 73 artículos.

7.4.1. Objetivos de la revisión

Conocer la tasa de regresión o respuesta completa de hiperplasia endometrial en mujeres que reciben progestinas así como comparar los diferentes métodos diagnósticos
Conocer la correlación histopatológica de las muestras obtenidas por biopsia y los especímenes obtenidos mediante cirugía.

Proponer un protocolo de tratamiento, dosis de mantenimiento y seguimiento en mujeres con hiperplasia endometrial de acuerdo a estatus reproductivo.

8. Resultados

Durante el periodo 2015-2017 se identificaron 59 expedientes con diagnóstico de hiperplasia, de las cuales 37 cumplían con los criterios de inclusión. El resto fueron excluidas del estudio al no confirmarse diagnóstico, con clasificación de acuerdo a los lineamientos de 1994 o quienes perdieron seguimiento durante su manejo.

Las características clínicas de las mujeres que se incluyeron en el estudio, se presentan en la **tabla 12**. Respecto a la escolaridad el predominio fue secundaria completa y licenciatura, en cuanto a la morbilidad asociada se reportaron mayores casos de

hipotiroidismo y resistencia a la insulina con solo 4 casos de diabetes mellitus tipo 2. La edad promedio de las pacientes fue de 38 años con un intervalo de 25 a 49 años; 16 mujeres nuligestas con un promedio de 1.4 embarazos, con una media de Índice de Masa Corporal de 30.7 kg/m². El diagnóstico de ingreso más frecuente fue Sangrado uterino anormal en un 56.7% de ellos, el 45.94% se asoció a leiomiomatosis uterina. El hallazgo más frecuente en los reportes de biopsia fue hiperplasia endometrial en 31 casos.

En la **tabla 13** se presenta el manejo de las mujeres con hiperplasia endometrial tanto médico como quirúrgico y su seguimiento. Los esquemas de tratamiento fueron los siguientes:

- A) Clormadinona 2 mg /día por 3 mínimo 3 meses
- B) Megestrol 160 mg/día por mínimo 3 meses
- C) Medroxiprogesterona 10 mg/día por mínimo 3 meses
- D) Acetato de Medroxiprogesterona 150 mg cada 3 meses por mínimo 6 meses
- E) Progesterona 200 mg/día por mínimo 3 meses
- F) Dispositivo intrauterino de Levonorgestrel por mínimo 6 meses
- G) Tratamiento quirúrgico

Para el tratamiento con progestinas, el 33.33% se les colocó dispositivo intrauterino liberador de Levonorgestrel, 28.57% acetato de medroxiprogesterona 150mg/dosis, 13.63% medroxiprogesterona 10mg/día, 14.28% clormadinona 2 mg/día, 9.52% progesterona 200mg/día y 4.76% para megestrol 160 mg/día.

El resultado de la biopsia a los seis meses de iniciado el tratamiento con progestinas fue: respuesta completa (68.18%), regresión (13.63%) persistencia (9.09%) y progresión (13.63%), de todas las respuestas completas el 40.0% recibieron manejo con DIU liberador de levonorgestrel, el 33.33% recibieron manejo con acetato de medroxiprogesterona, el 20.0% con medroxiprogesterona 10 mg/día y el 6.66 % con progesterona 200mg/día, de las pacientes con persistencia de la lesión 50% fueron manejadas con acetato de medroxiprogesterona y 50% tratadas con progesterona 200

mg. En cuanto a progresión de las lesiones 50% en manejo con clormadinona y 50% con acetato de medroxiprogesterona.

Los esquemas de tratamiento hasta completar 12 meses fueron DIU liberador de levonorgestrel en el 76.92% del seguimiento 15.38% con medroxiprogesterona 10 mg/día y 7.6% con megestrol 80mg/día respectivamente. En el seguimiento observamos un incremento del número de pacientes a quienes se les colocó dispositivo mirena como parte del manejo. Se observó una tasa de respuesta completa con DIU mirena en 38.4% de las usuarias, cabe destacar que 5 pacientes continúan con dispositivo mirena y no se cuenta aún con biopsia de control, 1 (7.69%) paciente presentó progresión de patología sin modificarse manejo con progestina local. De las pacientes manejadas con medroxiprogesterona 10 mg 1 (7.69%) presentó persistencia de patología y la otra (7.69%) presentó progresión de la enfermedad. Una paciente con progresión de la enfermedad se sometió a histerectomía total abdominal.

La duración promedio del seguimiento total en meses fue 7 con un intervalo de 3 a 24 meses. A las pacientes quienes se propuso tratamiento quirúrgico de primera intención fueron aquellas con fertilidad satisfecha con edades comprendidas entre los 39 y 49 años, una de ellas recibió tratamiento previo con ciclo corto de progestina, la concordancia de los reportes histopatológicos de la pieza quirúrgica fue del 12.5% donde solo en dos pacientes se confirmó el diagnóstico de hiperplasia endometrial. **Tabla 14**,

De las pacientes manejadas con progestinas solo una logró embarazo a término sin complicaciones, actualmente en su puerperio tardío, continúa pendiente su seguimiento con biopsia de control.

9. Discusión

En el presente estudio mostramos la experiencia institucional en el manejo de hiperplasia endometrial tanto para aquellas con preservación de la fertilidad así como aquellas a quienes se ofreció manejo quirúrgico inicial por patología asociada. En nuestra muestra

se incluyeron 23 pacientes en etapa premenopáusica (62.12%) y 14 en etapa postmenopáusica (37.83%)

Durante el abordaje de infertilidad como parte del protocolo de sangrado uterino anormal, se evidenció un incremento del grosor endometrial por ultrasonido documentándose en el 37.78% de las pacientes premenopáusicas un grosor mayor a 15 mm mientras que en la paciente postmenopáusica se presentó un grosor >5 mm en el 100% de las pacientes, situación que obligó a la toma de biopsia para ambos casos.

El diagnóstico de hiperplasia endometrial y neoplasia intraepitelial endometrial, se realizó con cánula de Pipelle en el 59.45% de las pacientes, 32.34% la biopsia fue guiada por histeroscopia, en el 5.4% se realizó el diagnóstico por dilatación y curetaje mientras que un 2.7% se realizó con cánula de Novak; el estatus endometrial durante el seguimiento a los 6 y 12 meses se realizó con cánula de Pipelle en el 100% de las pacientes, cabe destacar que a pesar de otorgar una sensibilidad del 100% y especificidad del 92%, en aquellas pacientes a quienes se comparó el reporte de patología definitivo y que no recibieron tratamiento hormonal, solo en el 12.5% de los casos se confirmó el diagnóstico por este método.

Una vez realizado el diagnóstico se ofreció manejo con progestinas tanto a pacientes con premenopáusicas como postmenopáusicas, en el primer grupo con el objetivo de preservación de la fertilidad mientras que en el segundo grupo a 16 de ellas se ofreció tratamiento quirúrgico de primera intención por comorbilidades como leiomiomatosis.

En aquellas con manejo farmacológico con progestinas, se presentó una tasa de *respuesta completa* del 68.18% y 40.0% a los seis y doce meses de tratamiento, en donde la tasa de regresión mayor favoreció al Dispositivo liberador de levonorgestrel, situación comparada con la literatura en donde se demuestra una tasa de regresión más alta en este grupo. En aquellas pacientes con *persistencia* de las lesiones el 50% fueron manejadas con medroxiprogesterona y 50% con clormadinona; en el 50% de las paciente en manejo con acetato de medroxiprogesterona se presentó *progresión* de la lesión y el

otro 50% fueron manejadas con clormadinona sin que represente alguna tendencia significativa en cuanto a falla de manejo por el número reducido de la muestra.

Es importante mencionar que en aquellas pacientes con progresión o persistencia de las lesiones el sobrepeso, la obesidad, el síndrome de ovarios poliquísticos o endocrinopatías como diabetes e hipotiroidismo se presentó en mayor frecuencia, hallazgos concordantes con la literatura donde la diabetes confiere un riesgo de hiperplasia 2.8 veces más en comparación con la población general.

Para aquellas pacientes a quienes se realizó un abordaje quirúrgico mayor, se reportó sangrado uterino anormal como patología de ingreso en el 56.75%, de ellas en el 99.75% de los casos se asoció leiomiomatosis por lo que la histerectomía total abdominal y laparoscópica se practicó en el 43.75% de las pacientes, el abordaje por laparoscopia se realizó en el 43.75% de los casos mientras que el abordaje vía vaginal se realizó en el 12.5% sin reportarse alguna complicación en cualquiera de las intervenciones.

Durante el seguimiento de las intervenciones se documentó un embarazo en una paciente de 31 años lograda de forma espontánea posterior a manejo con dispositivo de levonorgestrel y a quien se dio manejo posterior al retiro del mismo con inductores de la ovulación y coito programado, con resolución vía cesárea por indicación obstétrica sin complicaciones obteniendo a recién nacido sano.

Las limitaciones de este estudio incluyen su carácter retrospectivo en una sola institución con una enfermedad de baja prevalencia y que debido a la amplia terapéutica empleada no pudieron compararse el tipo de manejo, la efectividad y dosis para aquellas tratadas con progestinas al no existir un protocolo de manejo. Por otro lado la clasificación actual de las lesiones limitó el número de muestra al no contar con datos fidedignos de años anteriores a 2015, en este momento existe un protocolo de reclasificación de las lesiones para dichos años y que se espera a futuro brinde mejor correlación con el tipo de abordaje, por otro lado el análisis de las muestras por un solo patólogo disminuye la sensibilidad diagnóstica.

10. Conclusiones

1. El diagnóstico y tratamiento apropiado de la HE es aspecto crítico de la atención ginecológica. Este precursor del carcinoma endometrial puede ser tratado efectivamente con terapia a base de progestinas en muchos casos, sobre todo en pacientes jóvenes, nulíparas y con deseo de preservación de la fertilidad para casos de atipia.
2. La evaluación ultrasonográfica transvaginal y la biopsia con cánula de Pipelle constituyen excelentes herramientas diagnósticas para la evaluar hiperplasia endometrial.
3. El tipo de tratamiento debe ser individualizado con una duración de al menos 6 meses con toma de biopsias a los 3, 6 y 12 meses o negativización en dos ocasiones para considerar un manejo exitoso.
4. Una vez que se logra la regresión completa de la lesión, se debe asesorar a las pacientes a la búsqueda de embarazo con técnicas de reproducción para tener mayor tasa de éxito y minimizar el tiempo de una histerectomía si así lo requieran.
5. Se considera la histerectomía como tratamiento de elección en aquellas pacientes con fertilidad satisfecha o no candidatas a manejo quirúrgico sobre todo cuando el hallazgo histopatológico es neoplasia intraepitelial endometrial o hiperplasia con atipia.
6. Es importante considerar un seguimiento por al menos 5 años en mujeres quienes a quienes no se les realiza histerectomía y no subestimar el riesgo de recaída.
7. En nuestro estudio se demostró una tasa de respuesta completa para el tratamiento con progestinas locales (dispositivo liberador de levonorgestrel) del 68.18% en un seguimiento a 6 meses tasa similar a la reportada en la literatura con un 67%. La persistencia de las lesiones se asoció con el uso de clormadinona en un 50% de las lesiones y en un 50% con medroxiprogesterona.
8. La correlación histopatológica de las muestras obtenidas por cirugía fue del 12.5%

Glosario

Endometrio: es la mucosa que recubre el interior del útero y consiste en un epitelio simple cilíndrico con o sin cilios, glándulas y un estroma

Ciclo endometrial: Etapa que experimentan tanto la capa funcional endometrial como la capa basal de proliferación, secreción y degeneración; la capa basal se conserva durante la menstruación y es la fuente de células madre, células epiteliales y células estromales que regeneran la capa funcional; el epitelio (glandular y luminal) y el mesénquima (estroma y vasculatura) atraviesan un proceso caracterizado por una etapa de inflamación, invasión leucocitaria que permite la liberación de proteasas, quimiocinas y citocinas estas últimas favorecidas por disminución en la concentración de progesterona, este aumento de metaloproteinasas de la matriz endometrial conduce a la descomposición del colágeno intersticial, con pérdida del colágeno que se asocia a trombosis local y pérdida de la integridad del endometrio.

Hiperplasia endometrial: espectro de alteraciones histológicas caracterizado por una proliferación de glándulas endometriales cuyo radio estroma-glándula está incrementado en comparación a un endometrio proliferativo.

Hiperplasia endometrial sin atipia: Irregularidad y expansión quística de las glándulas (simple) o un agrupamiento y conglomeración racimal de las glándulas (compleja) sin cambios importantes en las células glandulares.

Hiperplasia endometrial con atipia /Neoplasia intraepitelial endometrial: Cambios en la arquitectura con cambios importantes (atípicos) en las células glandulares, incluyendo estratificación celular, pérdida de la polaridad nuclear, núcleo celular alargado y un aumento en la actividad mitótica.

D-Score: Escala que otorga un puntaje y estima riesgo de progresión a cáncer basado en características arquitectónicas y citológicas, se incluye el porcentaje volumétrico de estroma, su superficie externa y desviación del eje nuclear

Sangrado uterino anormal:

Amenorrea: Ausencia de periodo menstrual

Menopausia: Desaparición de la ovulación y por tanto de la menstruación y de la capacidad de reproducción de la mujer; cuando es natural, normalmente tiene lugar entre los 40 y los 50 años.

Estrógeno: Hormona ovárica que participan en gran parte de la vida de una mujer, tienen gran relevancia en numerosas funciones del organismo femenino entre otras la definición de caracteres sexuales secundarios

Progesterona: Hormona producida principalmente por las células de la granulosa del cuerpo lúteo durante la fase lútea del ciclo menstrual que tienen participación en la inducción de la ovulación, facilitando la implantación y mantenimiento temprano del embarazo, desarrollo de los conductos lóbulo-alveolares para la producción de leche, entre otros.

Obesidad: Condición de acumulación anormal o excesiva de grasa en el tejido adiposo

Índice de masa corporal: Índice de peso relativo, que se define como el peso corporal en kilogramos dividido por la altura, en metros al cuadrado.

Infertilidad: Incapacidad de completar un embarazo luego de un tiempo razonable de relaciones sexuales sin tomar medidas anticonceptivas.

Anovulación: Es un trastorno del ciclo bifásico caracterizado por la falta de ovulación, por lo tanto la ausencia del cuerpo lúteo y progesterona. Se produce por alteraciones centrales hipotálamo-hipofisarias, defectos ováricos o señales anormales de retroalimentación.

Síndrome de ovarios poliquísticos: Es una disfunción endocrino-metabólica diagnosticado en pacientes que presentaran a lo menos dos de las tres características siguientes: hiperandrogenismo clínico o bioquímico, oligo-ovulación, y presencia de ovarios de morfología poliquística

Resistencia a la insulina: Disminución de la utilización de la glucosa mediada por la insulina.

Nuliparidad: Ningún parto vaginal previo

Diabetes: Grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia como resultado de defectos en la secreción de insulina, la acción de la insulina o ambas.

Biopsia endometrial: Método usado para el diagnóstico de patología endometrial e infecciones uterinas, así como del sangrado uterino anormal, el climaterio y en reproducción asistida

Dilatación y curetaje: Procedimiento quirúrgico diagnóstico para la obtención de tejido endometrial previa dilatación del cérvix y posterior legrado.

Histeroscopia: Examen visual del cuello uterino y el interior del útero con un endoscopio

Ablación endometrial: Destrucción del endometrio con un histeroscopio o resectoscopio

Histerectomía: Procedimiento quirúrgico cuya finalidad es la remoción del útero, tratamiento estándar para la neoplasia intraepitelial endometrioide / hiperplasia atípica y adenocarcinoma endometrioide endometrial

Respuesta completa o resolución: Se define como la ausencia completa de hiperplasia endometrial a los seis meses de inicio de manejo conservador, negativo para hiperplasia. Hallazgos histológicos incluyen endometrio atrofiado, proliferativo o secretor.

Respuesta parcial o regresión: Se define como enfermedad residual de hiperplasia con degeneración o atrofia de las glándulas endometriales a los seis meses de inicio de manejo conservador. Histológicamente hallazgos indican hiperplasia endometrial con efecto progestacional al tratamiento.

Persistencia: Se define como enfermedad residual en el resultado histopatológico a los seis meses de inicio de manejo conservador. Histológicamente hallazgos indican hiperplasia endometrial con atipia sin efecto progestacional al tratamiento.

Progresión: Se define como el avance de la lesión a un grado mayor en el resultado histopatológico a los seis meses de inicio de manejo conservador. Histológicamente los hallazgos indican adenocarcinoma endometrial endometrioide.

11. Bibliografia

1. Sanderson PA, Critchley HOD, Williams ARW, Arends MJ, Saunders PTK. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia. *Human Reproduction Update* [Internet]. 2016 dic 4;
2. Moore E, Shafi M. Endometrial hyperplasia. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine* [Internet]. 2013 mar; 23(3):88–93.
3. RCOG, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Management of Endometrial Hyperplasia. Guideline no. 67. 2016
4. Woodburn R, Fields A. Diagnosis and Management of Endometrial Hyperplasia. *Postgraduate Obstetrics & Gynecology* [Internet]. 2014 abr; 34(7):1–5.
5. Simitsidellis I, Saunders PTK, Gibson DA. Androgens and endometrium: New insights and new targets. *Molecular and Cellular Endocrinology* [Internet]. 2018 abr; 465:48–60.
6. Bourdel N, Chauvet P, Tognazza E, Pereira B, Botchorishvili R, Canis M. Sampling in Atypical Endometrial Hyperplasia: Which Method Results in the Lowest Underestimation of Endometrial Cancer? A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Minimally Invasive Gynecology* [Internet]. 2016 Jul; 23(5):692–701.
7. Plaza-Parrochia F, Romero C, Valladares L, Vega M. Endometrium and steroids, a pathologic overview. *Steroids* [Internet]. 2017 oct; 126:85–91.
8. Chandra V, Kim JJ, Benbrook DM, Dwivedi A, Rai R. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. *Journal of Gynecologic Oncology* [Internet]. 2016; 27(1).
9. Dinh A, Sriprasert I, Williams AR, Archer DF. A review of the endometrial histologic effects of progestins and progesterone receptor modulators in reproductive age women. *Contraception* [Internet]. 2015 may;91(5):360–7.
10. Sanderson PA, Critchley HOD, Williams ARW, Arends MJ, Saunders PTK. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia. *Human Reproduction Update* [Internet]. 2016 dic 4;
11. Moore E, Shafi M. Endometrial hyperplasia. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine* [Internet]. 2013 mar; 23(3):88–93.

12. Williams K, Ko E. Endometrial Hyperplasia. En: Handbook of gynecology [internet]. Springer International Publishing; 2017. P-877-91.
13. Emons G, Beckmann M, Schmidt D, Mallmann P. New WHO Classification of Endometrial Hyperplasias. Geburtshilfe und Frauenheilkunde [Internet]. 2015 mar 16;75(2):135–6.
14. Armstrong AJ, Hurd WW, Elguero S, Barker NM, Zanotti KM. Diagnosis and management of endometrial hyperplasia. Journal of Minimally Invasive Gynecology [internet]. 2012 sep; 19(5):562-71.
15. Abu Hashim H, Ghayaty E, El Rakhawy M. Levonorgestrel-release intrauterine system vs oral progestins for non-atypical endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis of randomized trials. American Journal of Obstetrics and Gynecology [internet]. 2015 oct; 2013(4):469-73.
16. Goncharenko VM, Beniuk VA, Kalenska OV, Demchenko OM, Spival MY, Bubnov RV. Predictive diagnosis of endometrial hyperplasia and personalized therapeutic strategy in women of fertile age. EPMA Journal [internet]. 2013 dic; 4(1).
17. Sahoo SS, Lombard JM, Ius Y, O'Sullivan R, Wood LG, Nahar P, et al. Adipose-Derived VEGF–mTOR Signaling Promotes Endometrial Hyperplasia and Cancer: Implications for Obese Women. Molecular Cancer Research [Internet]. 2017 nov 13; 16(2):309–21.
18. Wise MR, Jordan V, Lagas A, Showell M, Wong N, Lensen S, et al. Obesity and endometrial hyperplasia and cancer in premenopausal women: A systematic review. American Journal of Obstetrics and Gynecology [Internet]. 2016 jun; 214 (6):689.e1-689.e17.
19. Dumesic DA, Lobo RA. Cancer risk and PCOS. Steroids [Internet]. 2013 ago; 78(8):782–5.
20. Kuribayashi Y, Nakagawa K, Sugiyama R, Motoyama H, Sugiyama R. Frequency of endometrial cancer and atypical hyperplasia in infertile women undergoing hysteroscopic polypectomy. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research [Internet]. 2017 jul 14; 43(9):1465–71.
21. Sturdee DW. Are progestins really necessary as part of a combined HRT regimen? Climacteric [Internet]. 2013 jun 3; 16(sup1):79–84.

22. Mirkin S, Komm BS, Pickar JH. Conjugated estrogens for the treatment of menopausal symptoms: a review of safety data. *Expert Opinion on Drug Safety* [Internet]. 2013 ago 7; 13(1):45–56.
23. Committee Opinion No. 601. *Obstetrics & Gynecology* [Internet]. 2014 jun; 123(6):1394–7.
24. Feng L, Li J, Yang L, Zhu L, Huang X, Zhang S, et al. Tamoxifen activates Nrf2-dependent SQSTM1 transcription to promote endometrial hyperplasia. *Theranostics* [Internet]. 2017; 7 (7):1890–900.
25. Runowicz CD, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Gynecologic conditions in participants in the NSABP breast cancer prevention study of tamoxifen and raloxifene (STAR). *Am J Obstet Gynecol*. 2011;205: 535.e1–535.e5.
26. Tangjitgamol S, Kittisiam T, Tanvanich S. Prevalence and prognostic role of mismatch repair gene defect in endometrial cancer patients. *Tumor Biology* [Internet]. 2017 sep.; 39(9):101042831772583.
27. Mitsuhashi A, Uehara T, Hanawa S, Shozu M. Prospective evaluation of abnormal glucose metabolism and insulin resistance in patients with atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer. *Supportive Care in Cancer* [Internet]. 2016 dic 27; 25(5):1495–501.
28. Wise MR, Jordan V, Lagas A, Showell M, Wong N, Lensen S, et al. Obesity and endometrial hyperplasia and cancer in premenopausal women: A systematic review. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 2016 jun; 214(6):689.e1-689.e17.
29. Clement NS, Oliver TRW, Shiwani H, Sanner JRF, Mulvaney CA, Atiomo W. Metformin for endometrial hyperplasia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 10. Art. No.: CD012214.
30. Williams K., Ko E. (2016) Endometrial Hyperplasia. In: Shoupe D. (eds) *Handbook of Gynecology*. Springer, Cham
31. Boyraz G, Basaran D, Salman M, Ibrahimov A, Onder S, Akman O, et al. Histological follow-up in patients with atypical glandular cells on Pap smears. *Journal of Cytology* [Internet]. 2017; 34(4):203.

32. Sadro CT. Imaging the Endometrium: A Pictorial Essay. *Canadian Association of Radiologists Journal* [Internet]. 2016 ago; 67(3):254–62.
33. Shokouhi B. Role of transvaginal ultrasonography in diagnosing endometrial hyperplasia in pre- and post-menopause women. *Nigerian Medical Journal* [Internet]. 2015; 56(5):353.
34. Parkash V, Fadare O, Tornos C, McCluggage WG. Committee Opinion No. 631. *Obstetrics & Gynecology* [Internet]. 2015 oct; 126(4):897.
35. Tzur T, Kessous R, Weintraub AY. Current strategies in the diagnosis of endometrial cancer. *Archives of Gynecology and Obstetrics* [Internet]. 2017 may 15; 296(1):5–14.
36. Alliratnam A, Senthil P, Shankar R. Diagnostic value of pipelle endometrial sampling in comparison with dilatation and curettage among patients with abnormal uterine bleeding. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2016 Mar; 5(3):864-867
37. Abdelazim IA, Aboelezz A, Abdulkareem AF. Pipelle endometrial sampling versus conventional dilatation & curettage in patients with abnormal uterine bleeding. *Journal of the Turkish German Gynecological Association* [Internet]. 2013 abr 1;14(1):1–5.
38. Rosenblatt P, Barcia S, DiSciullo A, Warda H. Improved adequacy of endometrial tissue sampled from postmenopausal women using the MyoSure Lite hysteroscopic tissue removal system versus conventional curettage. *International Journal of Women's Health* [Internet]. 2017 oct; Volume 9:789–94.
39. Demirkiran F, Yavuz E, Erenel H, Bese T, Arvas M, Sanioglu C. Which is the best technique for endometrial sampling? Aspiration (pipelle) versus dilatation and curettage (D&C). *Archives of Gynecology and Obstetrics* [Internet]. 2012 jul 6; 286(5):1277–82.
40. Van Hanegem N, Prins MMC, Bongers MY, Opmeer BC, Sahota DS, Mol BWJ, et al. The accuracy of endometrial sampling in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* [Internet]. 2016 feb;197:147–55.
41. Song H, Li C, Lu R, et al. Expression of Astrocyte Elevated Gene-1. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2010; 20(7): 1188–1196
42. Taoussi N1, Alghamdi A, Futyma K, Rechberger T. Biological markers with potencial clinical value in endometrial cancer. *Ginekol Pol*. 2017;88(6):331-336.

43. Ianieri MM, Staniscia T, Pontrelli G, Di Spiezio Sardo A, Manzi FS, Recchi M, et al. A New Hysteroscopic Risk Scoring System for Diagnosing Endometrial Hyperplasia and Adenocarcinoma. *Journal of Minimally Invasive Gynecology* [Internet]. 2016 jul;23(5):712–8.
44. Owings, R. A., & Quick, C. M. (2014). Endometrial Intraepithelial Neoplasia. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 138(4), 484–491. <https://doi.org/10.5858/arpa.2012-0709-ra>
45. Shetty, D.S., Gosavi, A.V., Murarkar, P.S. et al. *Comp Clin Pathol* (2018) 27: 199. <https://doi.org/10.1007/s00580-017-2578-0>
46. Lacey JV Jr, Sherman ME, Rush BB, Ronnett BM, Ioffe OB, Duggan MA, et al. Absolute Risk of Endometrial Carcinoma During 20-Year Follow-Up Among Women With Endometrial Hyperplasia. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2010 feb 10;28(5):788–92.
47. Kim MK, Seong SJ, Kim J-W, Bae D-S, Jeon S, Kwon S-H, et al. Management of Endometrial Hyperplasia. *International Journal of Gynecological Cancer* [Internet]. 2015 sep;25(7):1277–84.
48. Gressel GM, Parkash V, Pal L. Management options and fertility-preserving therapy for premenopausal endometrial hyperplasia and early-stage endometrial cancer. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* [Internet]. 2015 sep 8;131(3):234–9.
49. Abu Hashim H, Ghayaty E, El Rakhawy M. Levonorgestrel-releasing intrauterine system vs oral progestins for non-atypical endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis of randomized trials. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 2015 oct;213(4):469–78.
50. Trimble CL, Kauderer J, Zaino R, Silverberg S, Lim PC, Burke JJ 2nd, et al. Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 2006;106:812–819.
51. Esquivel A. Menopausia y progstágenos: Tipos, acciones, clasificación, selección, dosis vías de administración. *Fármacos* 2009.
52. Goldstuck N. Progestin potency – Assessment and relevance to choice of oral contraceptives. *Middle East Fertility Society Journal* [Internet]. 2011 dic;16(4):248–53.

53. Dinh A, Sriprasert I, Williams AR, Archer DF. A review of the endometrial histologic effects of progestins and progesterone receptor modulators in reproductive age women. *Contraception* [Internet]. 2015 may;91(5):360–7.
54. Tamauchi S, Kajiyama H, Utsumi F, Suzuki S, Niimi K, Sakata J, et al. Efficacy of medroxyprogesterone acetate treatment and retreatment for atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* [Internet]. 2017 nov 9;44(1):151–6.
55. Abu Hashim H, Zayed A, Ghayaty E, El Rakhawy M. LNG-IUS treatment of non-atypical endometrial hyperplasia in perimenopausal women: a randomized controlled trial. *Journal of Gynecologic Oncology* [Internet]. 2013;24(2):128.
56. Nooh AM, Abdeldayem HM, Girbash EF, Arafa EM, Atwa K, Abdel-Raouf SM. Depo-Provera Versus Norethisterone Acetate in Management of Endometrial Hyperplasia Without Atypia. *Reproductive Sciences* [Internet]. 2015 dic 29;23(4):448–54.
57. Vercellini P, Somigliana E, Viganò P, Abbiati A, Barbara G, Crosignani PG. Endometriosis. *Drugs* [Internet]. 2009;69(6):649–75.
58. Clements NS, Oliver TR, Shiwani H, Sanner JR, Mulvaney CA, Atiomo W. Metformin for endometrial hyperplasia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2017 oct 27;
59. Nwanodi O. Progestin Intrauterine Devices and Metformin: Endometrial Hyperplasia and Early Stage Endometrial Cancer Medical Management. *Healthcare* [Internet]. 2017 jul 8;5(3):30.
60. Agorastos T, Bontis J, Vakiani A, Vavilis D, Constantinidis T. Treatment of Endometrial Hyperplasias with Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists: Pathological, Clinical, Morphometric, and DNA-Cytometric Data. *Gynecologic Oncology* [Internet]. 1997 abr;65(1):102–14.
61. Agorastos T, Vaitsi V, Paschopoulos M, Vakiani A, Zournatzi-Koiou V, Saravelos H, et al. Prolonged use of gonadotropin-releasing hormone agonist and tibolone as add-back therapy for the treatment of endometrial hyperplasia. *Maturitas* [Internet]. 2004 jun;48(2):125–32.

62. Mentrikoski MJ, Shah AA, Hanley KZ, Atkins KA. Assessing Endometrial Hyperplasia and Carcinoma Treated With Progestin Therapy. *American Journal of Clinical Pathology* [Internet]. 2012 oct;138(4):524–34.
63. Wise MR, Gill P, Lensen S, Thompson JMD, Farquhar CM. Body mass index trumps age in decision for endometrial biopsy: cohort study of symptomatic premenopausal women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 2016 nov; 215(5):598.e1-598.e8.
64. Williams T, Mortada R, Porter S. Diagnosis And treatment of polycystic ovary syndrome. *American Family Physician*. Volume 94, Number 2, July 2016.
65. Bakour S, Williamson J. Latest evidence on using hormone replacement therapy in the menopause. *The Obstetrician & Gynaecologist*. 2014;17(1):20-28.
66. Rebar R. Evaluation of amenorrhea, anovulation, and abnormal bleeding. [Accessed October 10, 2013].
67. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2013;36 (Supplement_1):S67-S74.
68. Zegers-Hochschild F, Adamson G, Dyer S, Racowsky C, de Mouzon J, Sokol R et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Fertility and Sterility*. 2017;108 (3):393-406.
69. Trimble, C. et al. "Management of Endometrial Precancers." *Obstetrics and gynecology* 120.5 (2012): 1160–1175.
70. Kluivers KB, Ten Cate FA, Bongers MY, Brölmann HAM, Hendriks JCM. Total laparoscopic hysterectomy versus total abdominal hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy for endometrial carcinoma: a randomised controlled trial with 5-year follow-up. *Gynecological Surgery* [Internet]. 2011 Mar 11;8(4):427–34.
71. Rechberger T, Perzyło K, Miotła P, Nowak-Markwitz E, Zaborowski M, Lemańska A, et al. Carcinoma of the cervical stump – multicenter study. *Polish Gynaecology* [Internet]. 2014;85(6).
72. Rossitto C, Cianci S, Gueli Alletti S, Perrone E, Pizzacalla S, Scambia G. Laparoscopic, minilaparoscopic, single-port and percutaneous hysterectomy: Comparison of perioperative outcomes of minimally invasive approaches in gynecologic

surgery. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*
[Internet]. 2017 Sep;216:125–9.

12. Anexos

Tabla 1: Características patológicas de la Hiperplasia endometrial

- Incremento radio glándula: estroma
- Irregularidades en el tamaño de la glándula
- Dilatación quística
- Florecimiento y dilatación
- Crecimientos vellosos y villoglandulares
- Estructuras cribiformes
- Evidencia de actividad mitótica variable
- Útero incrementado de tamaño

Tabla 2: Clasificación HE / NIE

Sistema	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
EIN	100%	82%	38%	100%
WHO 1994	91%	58%	15%	99%

Tabla 3: Clasificación Hiperplasia endometrial OMS 2014

Nueva terminología	Sinónimos	Cambios genéticos	Carcinoma endometrial coexistente	Progresión a carcinoma invasor
Hiperplasia sin atipia	Hiperplasia endometrial benigna; hiperplasia endometrial sin atipia; hiperplasia endometrial compleja sin atipia; hiperplasia simple sin	Bajo nivel de mutaciones somáticas en glándulas diseminadas con morfología en tinción HE que no muestra cambios	<1%	RR: 1.01 – 1.03

	atipia, hiperplasia compleja sin atipia			
Hiperplasia con atipia / neoplasia intraepitelial endometriode	Hiperplasia endometrial compleja con atipia; hiperplasia simple con atipia, neoplasia intraepitelial endometriode (EIN)	Muchos de cambios genéticos típicos para carcinoma endometriode incluyendo inestabilidad microsatélite; inactivación PAX2; PTEN mutación, KRAS y CTNNB1 (B- catenina)>1%	25-33% 59%	RR: 14-45

Tabla 4: Prevalencia de alteraciones moleculares en Hiperplasia endometrial y carcinoma endometrial

Mutación PTEN	16.7-36%	26-83%
Mutación K-ras	13-22%	15-35%
Inestabilidad microsatélite	4.2-50%	28-44%
Mutación beta-catenina	13-35%	23-80%

Tabla 6: Principales criterios morfológicos predictores de hiperplasia endometrial por histeroscopia				
Endometrio engrosado polipoide o papilar no homogéneo, focal o difuso				
Endometrio Proliferativo	100%	92%	93%	100%
Patrones vasculares anormales				
Presencia de quistes glandulares				
Endometrio Desordenado	91%	100%	100%	95%
Salidas glandulares que muestran características arquitectónicas anormales (engrosamiento, densidad de glándulas irregulares, dilatación)				
Adenocarcinoma	100%	100%	100%	100%
Pólipo	16%	100%	100%	94%

Tabla 7: Criterios histológicos diagnósticos de EIN
Aglomeración de las glándulas arquitectónicas
Citología alterada
Tamaño mínimo de 1 mm
Exclusión de carcinoma
Exclusión de imitadores

Tabla 8: Clasificación de las progestinas				
Primera Generación		Segunda Generación <i>Gonanos</i>	Tercera Generación <i>Gonanos</i>	Cuarta generación
<i>Pregnanos</i>	<i>Estranos</i>	Levonorgestrel DI-norgestrel	Desogestrel Norgestimato Gestodeno Levonorgestrel	Dienogest(DIE)
Medroxiprogesterona Megestrol acetato Ciproterona acetato Clormadinona acetado	Noretindrona Noretinodrel Linestrenol Noretindrona acetato Etonodiol diacetato Noretindrona enantato			
Pregnanos – Derivados de progesterona; estranos/gonanos – derivados de Noretindrona				

Tabla 9: Clasificación de nuevas progestinas			
19 nor-progesteronas	Gonanos	Estranos	Derivados de espironolactona
Promegestona Trimegestona Demegestona Nesterona Nomegestrol acetato	Norelgestromina Etonogestrel	Dienogest	Drospirenona

Tabla 10: Opciones terapéuticas para el manejo de hiperplasia endometrial
<p>Progestinas</p> <p>Dosis baja (12-14 días por mes)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Acetato de Medroxiprogesterona 10-20 mg/día • Acetato de Noretindrona 5 mg/día • Progesterona Micronizada 200 mg • Acetato de Megestrol 20-40 mg/día <p>Dosis Alta (21 días por mes)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Acetato de Medroxiprogesterona 40-100 mg/día • Progesterona Micronizada 300-400 mg/día • Acetato de Megestrol 80-160 mg/día
<p>Anticonceptivos orales</p> <p>Inductores de la ovulación</p> <p>Sistemas intrauterinos de liberación de levonorgestrel</p> <p>Danazol</p> <p>Análogos GnRH</p> <p>Inhibidores de aromatasa</p> <p>Mifepristona</p>

Tabla 11: Indicaciones para manejo quirúrgico
Fertilidad satisfecha
Progresión de hiperplasia con atipia durante seguimiento
Ausencia de regresión histológica posterior a 12 meses de tratamiento
Recaída de hiperplasia endometrial después de completar el tratamiento con progestinas
Persistencia de síntomas de sangrado
Paciente declina someterse a una vigilancia endometrial o cumplir con tratamiento médico

Tabla 12. Características clínicas de las mujeres incluidas en el estudio

	Edad	Escolaridad	IMC	Morbilidad asociada	Diagnóstico o al ingreso	Diagnóstico patología OMS 2014
1	33	Primaria	40.09	Diabetes Mellitus /Síndrome de ovario poliquístico	Infertilidad	Hiperplasia endometrial
2	25	Secundaria	34.36	Hipotiroidismo	Infertilidad	Neoplasia intraepitelial endometriode
3	26	Carrera técnica	22.18		Infertilidad	Neoplasia intraepitelial endometriode
4	37	Secundaria	30.84		Sangrado uterino anormal	Hiperplasia endometrial
5	34	Primaria	27.72	Resistencia a la insulina	Infertilidad	Hiperplasia endometrial
6	31	Licenciatura	35.92	Hipotiroidismo	Infertilidad	Hiperplasia endometrial
7	25	Preparatoria	31.37		Infertilidad	Hiperplasia endometrial
8	35	Carrera técnica	26.89	Hipotiroidismo	Infertilidad	Neoplasia intraepitelial endometriode
9	37	Preparatoria	28.56		Sangrado uterino anormal	Hiperplasia endometrial
10	35	Secundaria	32.46	Resistencia a la insulina / Hipotiroidismo	Infertilidad	Hiperplasia endometrial
11	26	Secundaria	30.35	Resistencia a la insulina	Infertilidad	Hiperplasia endometrial
12	33	Licenciatura	28.51		Infertilidad	Hiperplasia endometrial
13	26	Preparatoria	34.64	Resistencia a la insulina	Infertilidad	Hiperplasia endometrial
14	48	Carrera técnica	25.46		Sangrado uterino anormal	Hiperplasia endometrial
15	36	Licenciatura	40.45		Infertilidad	Hiperplasia endometrial
16	26	Licenciatura	31.47	Resistencia a la insulina	Infertilidad	Hiperplasia endometrial
17	43	Licenciatura	28.08	Hipotiroidismo	Sangrado uterino anormal	Neoplasia intraepitelial endometriode

18	43	Licenciatura	30.16	Resistencia a la insulina	Sangrado uterino anormal	Hiperplasia endometrial
19	25	Licenciatura	28.19	Diabetes Mellitus tipo 2	Infertilidad	Neoplasia intraepitelial endometrioide
20	34	Licenciatura	33.16	Hipotiroidismo	Infertilidad	Hiperplasia endometrial
21	35	Licenciatura	27.50	Hiperprolactinemia	Infertilidad	Hiperplasia endometrial
22	39	Secundaria	25.39	Diabetes Mellitus tipo 2	Sangrado uterino anormal	Hiperplasia endometrial
23	47	Secundaria	31.63	Diabetes Mellitus tipo 2	Sangrado uterino anormal	Hiperplasia endometrial
24	47	Secundaria	31.36		Sangrado uterino anormal	Hiperplasia endometrial
25	49	Licenciatura	30.42		Sangrado uterino anormal	Hiperplasia endometrial
26	47	Secundaria	44.95	Diabetes Mellitus tipo 2 / Sangrado uterino anormal	Sangrado uterino anormal	Hiperplasia endometrial
27	44	Preparatoria	34.37	Hipertensión arterial crónica	Sangrado uterino anormal	Hiperplasia endometrial
28	45	Preparatoria	21.77		Sangrado uterino anormal	Hiperplasia endometrial
29	45	Preparatoria	34.44		Sangrado uterino anormal	Hiperplasia endometrial
30	49	Secundaria	35.75	Diabetes Mellitus tipo 2 / Hipertensión arterial crónica / Hipotiroidismo	Sangrado uterino anormal	Hiperplasia endometrial
31	49	Secundaria	24.14		Sangrado uterino anormal	Hiperplasia endometrial
32	45	Licenciatura	29.58		Sangrado uterino anormal	Hiperplasia endometrial
33	47	Licenciatura	33.32		Sangrado uterino anormal	Hiperplasia endometrial

34	45	Secundaria	35.25	Hipertensión arterial crónica	Sangrado uterino anormal	Hiperplasia endometrial
35	46	Secundaria	23.01		Sangrado uterino anormal	Hiperplasia endometrial
36	37	Secundaria	29.17	Hipotiroidismo	Sangrado uterino anormal	Hiperplasia endometrial
37	48	Primaria	25.0		Sangrado uterino anormal	Hiperplasia endometrial

Tabla 13. Manejo y seguimiento de las pacientes

	Tratamiento	Biopsia a los 6 meses	Respuesta a los 6 meses	Tratamiento adicional	Biopsia a los 12 meses	Respuesta a los 12 meses	Cirugía	Reporte patología	Seguimiento meses
1	A	NEOPLASIA ENDOMETRIAL INTRAEPITELIAL	PROGRESIÓN	DIU LNG	NEGATIVO A MALIGNIDAD	RESPUESTA COMPLETA	NO	-	13
2	A	HIPERPLASIA ENDOMETRIAL	PERSISTENCIA	DIU LNG	HIPERPLASIA ENDOMETRIAL	PERSISTENCIA	NO (USUARIA DIU LNG)	-	29
3	B	HIPERPLASIA ENDOMETRIAL	PERSISTENCIA	MEDROXIPROGESTERONA 10 mg/día	HIPERPLASIA ENDOMETRIAL	PERSISTENCIA	NO (USUARIA DIU LNG)	-	16
4	C	NEGATIVO A MALIGNIDAD	RESPUESTA COMPLETA	-	-	-	NO	-	6
5	D	NEGATIVO A MALIGNIDAD	RESPUESTA COMPLETA	-	-	-	NO	-	8
6	C	NEGATIVO A MALIGNIDAD	RESPUESTA COMPLETA	-	-	-	NO	-	3 (EMB)
7	E	NEGATIVO A MALIGNIDAD	RESPUESTA COMPLETA	DIU LNG	NEGATIVO A MALIGNIDAD	RESPUESTA COMPLETA	NO	-	24
8	F	NEOPLASIA ENDOMETRIAL	PROGRESIÓN	MEGESTROL	NEGATIVO A MALIGNIDAD	RESPUESTA COMPLETA	NO	-	12

		INTRAEPITELIAL		80mg/día	MALIGNIDAD				
9	F	NEGATIVO A MALIGNIDAD	RESPUESTA COMPLETA	-	-	-	NO	-	6
10	D	NEGATIVO A MALIGNIDAD	RESPUESTA COMPLETA	-	-	-	NO	-	9
11	D	HIPERPLASIA ENDOMETRIAL	PERSISTENCIA	DIU LNG	NEGATIVO A MALIGNIDAD	RESPUESTA COMPLETA	NO	-	13
12	F	NEGATIVO A MALIGNIDAD	RESPUESTA COMPLETA	-	-	-	NO	-	9
13	D	NEGATIVO A MALIGNIDAD	RESPUESTA COMPLETA	-	-	-	NO	-	6
14	F	NEOPLASIA ENDOMETRIAL INTRAEPITELIAL	PROGRESIÓN	LIU LNG	NEGATIVO A MALIGNIDAD	RESPUESTA COMPLETA	SI	NEGATIVO A MALIGNIDAD	12
15	F	NEGATIVO A MALIGNIDAD	RESPUESTA COMPLETA	-	-	-	NO	-	15
16	F	NEGATIVO A MALIGNIDAD	RESPUESTA COMPLETA	-	-	-	NO	-	24
17	C	NEGATIVO A MALIGNIDAD	RESPUESTA COMPLETA	-	-	-	NO	-	6
18	F	NEGATIVO A MALIGNIDAD	RESPUESTA COMPLETA	DIU LNG	NEGATIVO A MALIGNIDAD	RESPUESTA COMPLETA	NO	-	12
19	D	NEGATIVO A MALIGNIDAD	RESPUESTA COMPLETA	-	-	-	NO	-	6
20	D	NEGATIVO A MALIGNIDAD	RESPUESTA COMPLETA	-	-	-	NO	-	6
21	D	NEGATIVO A MALIGNIDAD	RESPUESTA COMPLETA	-	-	-	NO	-	6

22	G	-	-	-	-	-	SI	NEGATIVO A MALIGNIDAD	3
23	G	-	-	-	-	-	SI	NEGATIVO A MALIGNIDAD	4
24	G	-	-	-	-	-	SI	NEGATIVO A MALIGNIDAD	3
25	G	-	-	-	-	-	SI	HIPERPLASIA ENDOMETRIAL	3
26	G	-	-	-	-	-	SI	NEGATIVO A MALIGNIDAD	3
27	G	-	-	-	-	-	SI	NEGATIVO A MALIGNIDAD	3
28	G	-	-	-	-	-	SI	NEGATIVO A MALIGNIDAD	3
29	G	-	-	-	-	-	SI	NEGATIVO A MALIGNIDAD	3
30	G	-	-	-	-	-	SI	NEGATIVO A MALIGNIDAD	8 (+)
31	G	-	-	-	-	-	SI	NEGATIVO A MALIGNIDAD	3
32	G	-	-	-	-	-	SI	NEGATIVO A MALIGNIDAD	3
33	G	-	-	-	-	-	SI	NEGATIVO A MALIGNIDAD	3
34	G	-	-	-	-	-	SI	NEGATIVO A MALIGNIDAD	3
35	G	-	-	-	-	-	SI	NEGATIVO A MALIGNIDAD	3

36	G	-	-	-	-	-	SI	NEGATIVO A MALIGNIDAD	3
----	---	---	---	---	---	---	----	--------------------------	---