



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

**SECRETARÍA DE SALUD**

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO DR. EDUARDO LICEAGA

UNIDAD GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

**ANÁLISIS DEL ADENOCARCINOMA ENDOMETRIAL EN PACIENTES EN EL  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO DEL SERVICIO DE GINECOLOGIA Y SU  
CORRELACION CON FACTORES DE RIESGO**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE ESPECIALISTA EN  
GINECOLOGÍA OBSTETRICIA

PRESENTA

**LESLIE EUNICE OMAÑA YOVAL**

ASESOR

**DR. PAULINA CORREA GARCIA**

CIUDAD DE MEXICO

2019



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## ÍNDICE.

Índice.....	1
Abreviaturas.....	2
Resumen.....	3
Marco teórico.....	5
Justificación.....	22
Hipótesis.....	23
Objetivos.....	23
Material y método.....	24
Resultados.....	27
Discusión.....	36
Conclusión.....	38
Referencias.....	39

## **ABREVIATURAS.**

CE = cáncer de endometrio.

EIN = neoplasias intraepiteliales endometriales.

HE = Hiperplasia endometrial benigna.

EV = ecografía endovaginal.

SOP = síndrome de ovarios poliquísticos.

MSI = inestabilidad de microsatélites

FIGO = International Federation of Gynecology and Obstetrics.

HER2 = receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano.

AJCC = American Joint Committee on Cancer.

## RESUMEN.

**Marco teórico.** El cáncer uterino es la neoplasia ginecológica más común en los países desarrollados y es el segundo más común en los países en desarrollo (el cáncer cervical es más común). Es típicamente un cáncer de mujeres postmenopáusicas entre 55 y 85 años de edad, con una incidencia de 80 por cada 100,000 a partir de los 60 años. En México, de acuerdo a los registros del INEGI, el cáncer del cuerpo del útero representó para el 2008 el 1.1% de tumores malignos en la mujer y 0.8% en la población en general. La importancia de una identificación oportuna y establecimiento de un tratamiento adecuado, genera la necesidad de usar estudios como biopsia de endometrio en pacientes con factores de riesgo.

**Objetivo.** Evaluar la correlación de los factores de riesgo y el estudio histopatológico en tomas de biopsias de endometrio con resultado de carcinoma de endometrio.

**Materiales y métodos.** Se obtuvieron datos de los expedientes clínicos de pacientes a quienes se les realizaron biopsias de endometrio en el periodo comprendido del 1 diciembre 2017 al 31 diciembre 2018. Se hizo un análisis de correlación de factores de riesgo y el estudio histopatológico, en la que incluimos variables demográficas (edad, antecedentes patológicos, nuligestas), hallazgos ultrasonográficos y el resultado histopatológico final.

**Resultados.** Con base en los criterios de inclusión y exclusión se recolectó la información de los expedientes clínicos de un total de 171 pacientes. El promedio de edad de las pacientes incluidas en nuestro estudio fue de 44.7 años  $\pm$  8.2 años. El rango mínimo de edad fue de 25 años y el máximo fue de 76 años. El Sangrado Uterino Anormal fue el principal motivo de consulta, en un 87%. La prevalencia de menopausia en nuestras pacientes fue del 16.6%. El 51.8% de las pacientes tenían algún grado de obesidad. La prevalencia de Diabetes mellitus 2 y de Hipertensión arterial, fue de 14.8% y 11%, respectivamente. El 30.7% de las pacientes habían utilizado anticonceptivos hormonales. El 10.5% de las pacientes eran nuligestas. En promedio, el grosor del endometrio de las pacientes fue de 14.7 milímetros  $\pm$  7.2mm.

**Palabras clave:** biopsia de endometrio, hiperplasia endometrial, cáncer de endometrio, postmenopáusicas.

## I.- MARCO TEORICO.

### 1.1 Introducción.

El endometrio (revestimiento del útero) puede desarrollar hiperplasia endometrial, que incluye neoplasias precancerosas (intraepiteliales) (hiperplasia atípica compleja) y entidades no neoplásicas (hiperplasias simples y muchas complejas sin atipia); estos se caracterizan por una proliferación de glándulas endometriales de tamaño y forma irregular. En comparación con el endometrio proliferativo, hay un aumento en la proporción de glándula endometrial a estroma. La hiperplasia endometrial suele deberse a una estimulación crónica de estrógeno sin oposición por los efectos de contrapeso de la progesterona <sup>(1)</sup>.

La terminología para la proliferación anormal del endometrio ha variado. Los términos que se han usado incluyen: "hiperplasia adenomatosa", "hiperplasia atípica" y "carcinoma in situ". Algunas, pero no todas, de estas lesiones representan precursores de carcinoma endometrial <sup>(1)</sup>.

Actualmente se conoce que el CE tipo I (relacionado a estrógenos) y el tipo II (no relacionado a estrógenos) tienen diferentes perfiles genéticos. El tipo I se origina de una lesión precursora: la hiperplasia atípica o neoplasia intraepitelial endometrial. En el desarrollo de ésta, está implicada la mutación con inactivación de PTEN, un gen supresor de tumores. También se han encontrado mutaciones de genes reparadores de mismatch, de K-ras y de catenina A. En el CE tipo II se han demostrado mutaciones de p53 y diferentes patrones de aneuploidía. Un mayor conocimiento de los genes involucrados en la carcinogénesis endometrial permitirá en un futuro conocer en detalle los mecanismos de inicio, progresión y desarrollo de metástasis, así como el desarrollo de biomarcadores pronósticos y blancos terapéuticos <sup>(2)</sup>.

El sangrado uterino anormal es el síntoma cardinal del cáncer de endometrio. En ocasiones, las mujeres con cáncer de endometrio que no presentan sangrado uterino anormal presentan hallazgos anormales en la citología cervical. 75 a 90% de las mujeres con carcinoma endometrial presentan sangrado uterino anormal <sup>(3)</sup>.

La evaluación del endometrio es el componente clave en la evaluación diagnóstica de las mujeres con sospecha de cáncer de endometrio o una lesión endometrial premaligna. Un procedimiento de toma de muestras endometriales es el estándar de oro para la evaluación diagnóstica de mujeres con sangrado uterino anormal en quienes es posible la hiperplasia endometrial o el carcinoma <sup>(4)</sup>.

## *1.2 Epidemiología.*

El cáncer uterino es la neoplasia ginecológica más común en los países desarrollados y es el segundo más común en los países en desarrollo (el cáncer cervical es más común) <sup>(3)</sup>.

Es típicamente un cáncer de mujeres postmenopáusicas entre 55 y 85 años de edad, con una incidencia de 80 por cada 100,000 a partir de los 60 años <sup>(5)</sup>.

En México, de acuerdo a los registros del INEGI, el cáncer del cuerpo del útero representó para el 2008 el 1.1% de tumores malignos en la mujer y 0.8% en la población en general <sup>(6)</sup>.

El adenocarcinoma del endometrio (revestimiento del útero) es el sitio histológico y el tipo de cáncer uterino más común <sup>(3)</sup>. Su mayor frecuencia está condicionada al incremento en la expectativa de vida en la población femenina, al uso de tamoxifeno y al surgimiento de la obesidad como problema de salud.

En México, la prevalencia de sobrepeso y obesidad en adultos en el año 2016, es de 72.7% en mujeres, prevalencia de Diabetes de 10.3%; y el 90% de los casos de Diabetes se relacionan con sobrepeso y obesidad <sup>(16)</sup>. La incidencia del CE es casi seis veces mayor en países desarrollados que en los menos desarrollados, aunque su mortalidad es menor que en aquellos países con menos desarrollo <sup>(2)</sup>. El pronóstico en etapas tempranas es favorable con tasas de supervivencia de 80%, las pacientes con enfermedades de alto riesgo y etapas avanzadas tiene una supervivencia de 50% <sup>(2, 7)</sup>. La mayoría de los pacientes son diagnosticados con una enfermedad limitada al útero y tienen una tasa de supervivencia de cinco años superior al 90 por ciento <sup>(3)</sup>.



De los tumores del cuerpo uterino el CE es el más frecuente, predominando la variedad endometriode y desarrollándose generalmente en la perimenopausia, atribuyéndose a una asociación con la exposición excesiva a estrógenos <sup>(2)</sup>.

### *1.3 Hiperplasia endometrial.*

La hiperplasia endometrial suele deberse a una estimulación crónica de estrógeno sin oposición por los efectos de contrapeso de la progesterona <sup>(1)</sup>.

La terminología para la proliferación anormal del endometrio ha variado. Los términos que se han usado incluyen: "hiperplasia adenomatosa", "hiperplasia atípica" y "carcinoma in situ". Algunas, pero no todas, de estas lesiones representan precursores de carcinoma endometrial <sup>(1)</sup>.

El sistema de clasificación de hiperplasia endometrial de la OMS de 2015 tiene solo dos categorías <sup>(1)</sup>:

- Hiperplasia sin atipia (no neoplásica).
- Hiperplasia atípica (neoplasia intraepitelial endometrial).

Anteriormente, la clasificación de la OMS de hiperplasia endometrial de 1994 había sido el sistema más ampliamente utilizado. La clasificación de la OMS de hiperplasia endometrial de 1994 tenía cuatro categorías <sup>(1, 8)</sup>:

<b>Tipos.</b>	<b>Progresión a cáncer.</b>
<b>Hiperplasia simple</b>	1%
<b>Hiperplasia compleja</b>	3%
<b>Hiperplasia simple atípica</b>	8%
<b>Hiperplasia compleja atípica</b>	29%

El sistema de la OMS de 1994 se correlacionó con el riesgo de progresión a carcinoma endometrial. Sin embargo, una limitación significativa fue la variabilidad

interobservador entre los patólogos que revisaron las mismas diapositivas. El hallazgo de atipia nuclear, el predictor más importante de la progresión a carcinoma (o concurrente), tiene un acuerdo interobservador relativamente deficiente <sup>(1, 8)</sup>.

Clasificación de neoplasias intraepiteliales endometriales: un grupo internacional de patólogos ginecológicos propuso el sistema de clasificación de las neoplasias intraepiteliales endometriales (EIN) en 2000. El sistema EIN no ha ganado aceptación generalizada. Define dos clases de cambios endometriales: neoplasia benigna e intraepitelial <sup>(1)</sup>.

- Hiperplasia endometrial benigna (HE, no neoplásica): cambios típicamente observados con anovulación u otra etiología de la exposición prolongada al estrógeno. La morfología de la HE varía de un endometrio proliferativo con algunos quistes (endometrio proliferativo persistente) a un endometrio más voluminoso con muchas glándulas dilatadas y contorsionadas que en otros sistemas se han denominado "hiperplasia glandular quística", "hiperplasia leve" o "hiperplasia simple" <sup>(1)</sup>.
- Neoplasia intraepitelial endometrial (EIN): precánceres endometriales. El apiñamiento epitelial en el EIN desplaza el estroma hasta un punto en el que el volumen del estroma es menos de aproximadamente la mitad del volumen de tejido total en el endometrio no secretor, y típicamente las células parecen morfológicamente clonales y distintas del endometrio circundante <sup>(1)</sup>.

Hiperplasia vs del carcinoma de endometrio: a veces es difícil distinguir una lesión precursora (EIN) de un carcinoma de endometrio. La hiperplasia atípica o EIN se distingue del carcinoma endometrial de grado 1 por los hallazgos que sugieren invasión, como: patrón invasivo de glándulas que infiltran el estroma reactivo (el más definitivo), glándulas cribriformes o crecimiento confluyente (falta de estroma entre las glándulas). La marcada atipia nuclear, especialmente en el contexto del endometrio de fondo atrófico, puede estar presente en cualquiera de las neoplasias

serosas intraepiteliales del endometrio o en el "carcinoma intraepitelial", que se asocia frecuentemente con el carcinoma seroso invasivo <sup>(1)</sup>.

Las mujeres con hiperplasia endometrial neoplásica pueden tener carcinoma endometrial coexistente o pueden progresar a carcinoma. Utilizando la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la presencia de atipia nuclear en la hiperplasia endometrial es el indicador más importante del riesgo de carcinoma o progresión coexistente. Las mujeres con mayor riesgo incluyen aquellas con: hiperplasia endometrial atípica o neoplasia intraepitelial endometrial (EIN) y aquellas con hiperplasia compleja que tienen factores de riesgo significativos para carcinoma endometrial. La edad avanzada, la obesidad, la diabetes mellitus y la hiperplasia endometrial compleja son los factores predictores más fuertes de carcinoma endometrial concurrente entre las mujeres con hiperplasia endometrial <sup>(1, 7, 8, 9)</sup>.

La hiperplasia endometrial generalmente se presenta con un sangrado uterino anormal y es más común en mujeres que son perimenopáusicas o posmenopáusicas tempranas, y con mayor edad en mujeres premenopáusicas. Entre las mujeres premenopáusicas, la obesidad, el síndrome de ovario poliquístico y la anovulación crónica son factores comúnmente asociados <sup>(1, 2, 3, 7, 8, 9)</sup>.

Patogénesis.

Carcinomas endometrioides (tipo 1): el carcinoma endometrioide endometrioide (CE) se asocia con una exposición prolongada al estrógeno exógeno o endógeno, sin oposición por la progesterona. Esto causa la proliferación continua del endometrio, lo que lleva a hiperplasia endometrial y adenocarcinoma posterior <sup>(1, 2, 3, 6, 7, 8, 9)</sup>.

Los factores de riesgo asociados con una mayor exposición del endometrio al estrógeno incluyen <sup>(1, 2, 3, 6, 7, 8, 9, 17)</sup>:

- Nuliparidad

- Menarquia temprana
- Menopausia tardía
- Tumores productores de estrógeno (por ejemplo, tumores de células de la granulosa de los ovarios).
- La terapia posmenopáusica con estrógeno sin progesterona.
- Obesidad y diabetes mellitus tipo 2, debido a la concentración relativamente alta de estrógenos debido a la aromatización de androstenediona a estrona en el tejido adiposo (no está claro si el mayor riesgo asociado con la diabetes mellitus está relacionado únicamente con la obesidad coexistente o si la diabetes tiene un efecto independiente, ya que la resistencia a la insulina puede desempeñar un papel independiente).

**Risk factors for endometrial cancer**

Risk factor	Relative risk (RR) (other statistics are noted when used)
Increasing age	1.4% endometrial cancer prevalence in women 50 to 70 years old
Unopposed estrogen therapy	2 to 10
Tamoxifen therapy	2
Early menarche	NA
Late menopause (after age 55)	2
Nulliparity	2
Polycystic ovary syndrome (chronic anovulation)	3
Obesity	For type I endometrial cancer: OR 1.5 for overweight (BMI 25.0 to <30 kg/m <sup>2</sup> ), 2.5 for class 1 obesity (30.0 to <35 kg/m <sup>2</sup> ), 4.5 for class 2 obesity (35.0 to 39.9 kg/m <sup>2</sup> ), and 7.1 for class 3 obesity (≥40.0 kg/m <sup>2</sup> ). For type II: OR 1.2 for overweight (BMI 25.0 to <30 kg/m <sup>2</sup> ), 1.7 for class 1 obesity (30.0 to <35 kg/m <sup>2</sup> ), 2.2 for class 2 obesity (35.0 to 39.9 kg/m <sup>2</sup> ), and 3.1 for class 3 obesity (≥40.0 kg/m <sup>2</sup> ).
Diabetes mellitus	2
Estrogen-secreting tumor	NA
Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer)	22 to 50% lifetime risk
Cowden syndrome	13 to 19% lifetime risk
Family history of endometrial, ovarian, breast, or colon cancer	NA

BMI: body mass index; OR: odds ratio; NA: RR not available.

(17)

Los CE endometrioides se presentan con mayor frecuencia en mujeres posmenopáusicas. Este tipo de neoplasma también puede ocurrir en mujeres jóvenes (premenopáusicas) con anovulación crónica, síndrome de ovario poliquístico (SOP) u obesidad. Las mujeres no obesas con SOP muestran resistencia a la insulina, lo que nuevamente sugiere que este es un factor de riesgo separado. La terapia con progestina se puede usar en mujeres seleccionadas con CE ya que estos carcinomas generalmente son positivos para el receptor de progesterona <sup>(9)</sup>.

Se han identificado muchos cambios genéticos diferentes en estas neoplasias, incluidas las mutaciones en PTEN, KRAS, ARID1A, PIK3CA y CTNNB1, y la inestabilidad de microsatélites (MSI). La inactivación de PTEN parece ser un evento temprano en la carcinogénesis y puede detectarse en lesiones premalignas clonales tempranas, conocidas como neoplasia intraepitelial endometrial (NIE), o hiperplasia endometrial atípica <sup>(9)</sup>.

MSI se encuentra en la evaluación de la patología en aproximadamente un tercio de las CE endometrioides y se debe con mayor frecuencia a la inactivación de la proteína de reparación de desapareamientos MLH1 por hipermetilación. Este es un mecanismo diferente al observado en los carcinomas asociados con el síndrome de cáncer colorrectal no polipósico hereditario, o síndrome de Lynch, en el que existe una mutación de la línea germinal en una de las proteínas de reparación no coincidentes <sup>(9)</sup>.

Las mutaciones de p53 son infrecuentes en las CE endometrioides y solo se ven en carcinomas de endometrioides de grado 3 de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO). Es incierto si esto representa un paso tardío adicional en la carcinogénesis o una vía completamente diferente <sup>(9)</sup>.

Carcinomas no endometrioides (tipo 2): los CE no endometrioides incluyen carcinomas de células claras y serosas y carcinosarcomas <sup>(9)</sup>.

Las CE de células serosas y claras no son estimuladas por el estrógeno y, por lo general, no expresan los receptores de estrógeno o progesterona. Por lo general, surgen en el endometrio atrófico o en un pólipo endometrial en mujeres adultas mayores, y no están asociadas con la obesidad <sup>(9)</sup>.

Los carcinomas serosos muestran altos niveles de aneuploidía, amplificación del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) y alteraciones de p16. Los carcinomas de células claras no se han estudiado tan bien como el carcinoma seroso. El análisis de mutación de estos carcinomas mostró una falta de las alteraciones observadas en POLE, PTEN y CTNNB1 observadas en CE

endometrioides y la presencia de varias mutaciones que se observan con frecuencia en carcinomas serosos, pero rara vez mutaciones de p53 <sup>(9)</sup>.

**Tabla 1.**

Adenocarcinoma de endometrio tipo I y II.

Características Clínicas	Tipo I	Tipo II
Factores de riesgo	Hiperestrogenismo	Edad
Raza	Blanca > Negra	Blanca = Negra
Histología	Endometrioide	Seroso/ Células claras
Pronóstico	Favorable	Desfavorable
Características Moleculares		
Ploidia	Diploide	Aneuploide
Sobreexpresión de K-ras	Si	Si
Sobreexpresión de Her2	No	Si
Sobreexpresión de P53	No	Si
Mutación del PTEN	Si	No

(10).

#### 1.4 Presentación clínica.

El carcinoma endometrial generalmente se presenta con un sangrado uterino anormal y es más común en mujeres posmenopáusicas y con mayor edad en mujeres premenopáusicas. Ocasionalmente, las mujeres sin sangrado uterino anormal presentan hallazgos anormales en la citología cervical <sup>(1, 2, 3, 7)</sup>.

Hemorragia uterina anormal: la sospecha de la presencia de neoplasia endometrial (hiperplasia o carcinoma endometrial) depende de los síntomas, la edad y la presencia de factores de riesgo. El sangrado uterino anormal está presente en aproximadamente 75 a 90% de las mujeres con carcinoma de endometrio <sup>(3)</sup>.

Para diferentes poblaciones de pacientes, los siguientes patrones de sangrado deben impulsar la evaluación endometrial <sup>(3)</sup>:

- Mujeres posmenopáusicas: cualquier sangrado, incluidas las manchas o manchas. Se encontró que entre el 3 - 20% de las mujeres con sangrado

posmenopáusicos tienen carcinoma de endometrio, y otro 5 -15% tiene hiperplasia endometrial.

- Desde los 45 años hasta la menopausia: cualquier sangrado uterino anormal, incluido el sangrado intermenstrual en mujeres que son ovulatorias, frecuente (el intervalo entre el inicio de los episodios de sangrado es menor de 21 días), intenso (volumen total de > 80 ml) o prolongado (siete días). Además, se debe sospechar neoplasia endometrial en mujeres con períodos prolongados de amenorrea (seis meses o más) en mujeres con anovulación. Entre los casos de carcinoma endometrial, el 17% ocurre en mujeres de 45 a 54 años, en comparación con el 5% en aquellas de 35 a 44 años.
- Menores de 45 años: el sangrado uterino anormal que es persistente, ocurre en un contexto de antecedentes de exposición al estrógeno sin oposición (obesidad, anovulación crónica) o manejo médico fallido del sangrado, o en mujeres con alto riesgo de cáncer de endometrio (por ejemplo, Síndrome de Lynch).

El uso de 45 años como umbral para una mayor preocupación con respecto a la neoplasia endometrial está respaldado por la evidencia de que el riesgo de hiperplasia y carcinoma endometriales es bastante bajo antes de los 45 años y aumenta con la edad avanzada <sup>(3)</sup>.

### *1.5 Estudios de tamizaje.*

Deben incluirse en un programa de escrutinio a partir de los 45 años a las pacientes con 2 o más factores de riesgo <sup>(11)</sup>.

De manera similar, las mujeres posmenopáusicas que presenten sangrado transvaginal, se les debe realizar biopsia endometrial <sup>(11)</sup>.

En mujeres consideradas de alto riesgo por: historia familiar de cáncer de colon no polipósico y pacientes con síndrome de Lynch tipo II, deben iniciar un programa de escrutinio a los 35 años. Lo mismo que pacientes con antecedentes de cáncer de mama, tiroides y ovario <sup>(11)</sup>.

## 1.6 Diagnóstico.

Examen físico: las mujeres con una presentación clínica sospechosa de carcinoma o hiperplasia endometrial deben someterse a un examen pélvico para evaluar el tamaño, la movilidad y el eje del útero. La información obtenida también ayuda al examinador a evitar complicaciones durante el muestreo endometrial (por ejemplo, perforación uterina). El examen puede detectar una masa pélvica, aunque las mujeres con hiperplasia endometrial o carcinoma endometrial en etapa temprana no suelen tener un útero agrandado. Un útero agrandado y fijo puede ser compatible con leiomiomas uterinos o neoplasias pélvicas y merece una evaluación adicional <sup>(3)</sup>.

Evaluación de laboratorio: la medición del hematocrito o los estudios de coagulación son necesarios solo si el sangrado uterino es abundante y se sospecha anemia o coagulopatía <sup>(3)</sup>.

La ecografía endovaginal (EV) es la primera exploración complementaria a realizar en el estudio de una hemorragia uterina anormal (pre o post menopáusica), debido a su alta capacidad diagnóstica para detectar engrosamientos significativos del endometrio, así como a su capacidad para analizar las características del contenido de la cavidad. El ultrasonido endovaginal es el ideal para el estudio de la paciente con sospecha de cáncer endometrial, en caso de no contar con esta modalidad diagnóstica recurso sigue siendo útil el ultrasonido pélvico <sup>(7)</sup>.

En mujeres premenopáusicas, se debe realizar EV en los días 4, 5 o 6 del ciclo de sangrado, cuando se espera que el endometrio sea el más delgado (en mujeres en edad reproductiva, el grosor endometrial normal en la fase proliferativa es de 4 a 8 mm y en la fase secretora de 8 a 14 mm). No hay un umbral estándar para el grosor endometrial anormal en mujeres premenopáusicas. La evaluación adicional debe basarse en la situación clínica, incluido el sangrado anormal persistente que no responde al tratamiento médico <sup>(4)</sup>.

En las mujeres posmenopáusicas, el espesor del endometrio no debe ser mayor que una línea delgada entre 1 y 3 mm <sup>(12)</sup>. En mujeres posmenopáusicas, la



evaluación ecográfica transvaginal del grosor endometrial puede usarse como un estudio inicial para evaluar la neoplasia endometrial en mujeres seleccionadas. Para estas mujeres, es razonable diferir el muestreo endometrial si el grosor endometrial es <4 mm <sup>(3)</sup>. En mujeres con hemorragia posmenopáusica y sin en terapia de reemplazo hormonal, un grosor endometrial menor o igual a 4 o 5 mm se asocia con un bajo riesgo de enfermedad endometrial <sup>(4)</sup>. Sin embargo, si una mujer continúa sangrando incluso con una franja endometrial de <4 mm, se debe realizar una biopsia <sup>(3)</sup>. El cáncer se hace cada vez más frecuente en relación con la enfermedad benigna a medida que el grosor endometrial se aproxima a 20 mm <sup>(4)</sup>.

El espesor endometrial mayor de 14 mm en mujeres premenopáusicas y mayor de 5 mm en posmenopáusicas debe seguir estudiándose y realizarse biopsia de endometrio <sup>(12)</sup>. La biopsia endometrial se debe realizar para excluir el cáncer de endometrio o hiperplasia anormal <sup>(13)</sup>. El muestreo endometrial es el estándar de oro para el diagnóstico cuando hay sospecha de hiperplasia endometrial o carcinoma endometrial <sup>(1)</sup>.

Las indicaciones para una biopsia incluyen: línea endometrial igual o mayor de 12 mm por ultrasonido, hemorragia uterina persistente, principalmente en mayores de 40 años o con peso mayor de 90 kg, mujeres menores de 35 años sin respuesta a tratamiento médico <sup>(13)</sup>.

El diagnóstico se realiza mediante estudio de biopsia<sup>(2,18)</sup>. La biopsia decide realizar con base en factores de riesgo y espesor endometrial evaluado mediante ultrasonido transvaginal. La biopsia puede realizarse en el consultorio empleando una cánula de Novak o Pipelle, puede ser tomada bajo visión directa mediante histeroscopia, dilatación-curetaje o realizando legrado fraccionado, cuya sensibilidad para realizar el diagnóstico es de 78% (IC 95% 76.3- 79.6%) y especificidad de 95.8% (IC 95-96.1%) <sup>(2)</sup>.

### *1.7 Anatomía patológica.*

El estudio histopatológico debe reportar el tipo histológico y grado de diferenciación. El carcinoma endometriode es la variedad más frecuente, representa cerca de 90% de los carcinomas endometriales. La clasificación de grado de diferenciación considera dos factores: el porcentaje de áreas sólidas y el grado nuclear; así tenemos que el grado 1 tiene menos de 5% de áreas sólidas, el grado 2 tiene de cinco a 50% y el grado 3 tiene más de 50%. En presencia de atipia citológica marcada el grado aumenta. Aproximadamente 10% de los CE corresponden a carcinomas serosos papilares, de células claras, indiferenciados, mixtos, epidermoides y neuroendócrinos. Todas estas variantes se consideran de alto grado, considerándose histologías de riesgo para recurrencia. El patólogo realiza estudio transoperatorio y estudio definitivo del espécimen para contribuir a la mejor decisión terapéutica. Habitualmente el diagnóstico de CE se realiza mediante biopsia o legrado previo a la cirugía, siendo esto el panorama ideal, ya que al realizar un estudio transoperatorio para diagnóstico puede entorpecerse por la presencia de artificios que dificultan la interpretación, aunado a que la cantidad de tejido analizado generalmente es pequeña y conlleva a errores de muestreo. Sólo en ocasiones muy particulares como cuando existe una alta sospecha de carcinoma con biopsias previas insuficientes, el estudio transoperatorio para diagnóstico de malignidad es de mayor utilidad. Tomando en cuenta que los factores de alto riesgo en carcinoma de endometrio son el grado histológico, la profundidad de infiltración miometrial, la presencia de extensión al cérvix y la afectación de los anexos, son los elementos que se evalúan durante el estudio transoperatorio, facilitando identificar al grupo de pacientes que pueden tener beneficio con la disección ganglionar pélvica y para-aórtica <sup>(2)</sup>.

El estudio transoperatorio debe informar <sup>(2)</sup>:

- Corroboración histológica del tumor (en caso de no contar con diagnóstico previo o en presencia de duda diagnóstica en biopsia previa).
- Presencia o no de infiltración miometrial, en caso de estar infiltrado el miometrio se debe especificar si ésta es mayor o menor de 50% del espesor miometrial.

- Extensión o no al cérvix, en caso de estar infiltrado el cérvix se debe especificar si existe o no infiltración al estroma cervical.
- Grado histológico del tumor (si no se cuenta con biopsia previa).
- Presencia de tumor en los anexos.

Los factores que dificultan el determinar la infiltración al miometrio son la presencia de miomas, adenomiosis y errores en el muestreo. El grado histológico en el estudio transoperatorio y en el estudio definitivo puede variar hasta en 30% de los casos, siendo más frecuente sub-gradificar el tumor. La causa más frecuente de la sub-gradificación es por errores en el muestreo, tomando en cuenta que en el estudio transoperatorio solo se congela una pequeña parte del tumor y en el estudio definitivo el muestreo es mucho más amplio. La correlación entre el estudio transoperatorio y el estudio definitivo es del 75% <sup>(2)</sup>.

### *1.8 Resultados de biopsia.*

Muestreo endometrial: el muestreo endometrial generalmente se realiza con una biopsia endometrial de consultorio, que se puede realizar en un entorno ambulatorio sin anestesia o anestesia local y es el método menos invasivo <sup>(6, 15)</sup>. Las técnicas de biopsia endometrial en consultorio, en particular el dispositivo Pipelle, son altamente efectivas para diagnosticar la hiperplasia endometrial <sup>(6)</sup>. Han reemplazado la necesidad de dilatación de diagnóstico y legrado realizado en el hospital. Estas técnicas proporcionan una opción mínimamente invasiva para el diagnóstico de cáncer de endometrio, hiperplasia y otra patología endometrial <sup>(15)</sup>.

Muestreo endometrial negativo: la sensibilidad para el muestreo endometrial es del 90 por ciento o más.

Biopsia endometrial de consultorio con células endometriales insuficientes: las

mujeres con un resultado de biopsia endometrial que tenga células endometriales insuficientes deben repetir el muestreo con una biopsia o dilatación y legrado (D&C). Si dos biopsias de endometrio de la oficina no han tenido éxito, se debe realizar un D&C. La estenosis cervical, una causa común de una biopsia no exitosa, puede tratarse con preparación cervical previa o dilatación <sup>(6)</sup>.

Sangrado persistente o recurrente: si el sangrado persiste o se repite después de un muestreo endometrial con hallazgos benignos, se requiere una evaluación adicional, después de tres a seis meses <sup>(6)</sup>.

Muestreo endometrial positivo: las mujeres con carcinoma de endometrio deben someterse a estadificación y tratamiento, según corresponda <sup>(6)</sup>.

### 1.9 Estadificación.

Los dos sistemas usados para clasificar las etapas del cáncer de endometrio, el sistema *FIGO* (*International Federation of Gynecology and Obstetrics*) y el sistema de clasificación del cáncer TNM del AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) son básicamente los mismos. Ambos sistemas estadifican este cáncer en base a tres factores <sup>(14)</sup>:

- La extensión (tamaño) del tumor (T): ¿Cuán lejos el cáncer ha crecido en el útero? ¿Ha alcanzado el cáncer las estructuras u órganos cercanos?
- La propagación a los ganglios (nódulos) linfáticos adyacentes (N): ¿Se ha propagado el cáncer a los ganglios linfáticos en la pelvis o alrededor de la aorta (la arteria principal que va desde el corazón hacia abajo por la parte trasera del abdomen y la pelvis)? También llamados ganglios linfáticos paraaórticos.
- La propagación (metástasis) a sitios distantes (M): ¿Se ha propagado el cáncer a ganglios linfáticos distantes o a órganos distantes?

Los números y las letras después de la T, N y M proporcionan más detalles sobre cada uno de estos factores. Los números más altos significan que el cáncer está más avanzado. Una vez que se han determinado las categorías T, N y M de una persona, esta información se combina en un proceso llamado *agrupación por etapas* para asignar una etapa general <sup>(14)</sup>.

El sistema de estadificación utiliza la *etapa patológica* (también llamada la *etapa quirúrgica*). Esta se determina mediante el examen del tejido extraído durante una operación. Esta etapa también se conoce como *etapa quirúrgica*. A veces, si no es posible realizar una cirugía de inmediato, al cáncer se le asignará una *etapa clínica*. Esto se basa en los resultados obtenidos de un examen médico, biopsia y estudios por imágenes realizados *antes* de una cirugía <sup>(14)</sup>.

El sistema descrito a continuación es el sistema AJCC más reciente, el cual entró en vigor en enero de 2018 <sup>(14)</sup>.

<b>Etapa</b>	<b>Agrupamiento para establecer la etapa</b>	<b>Etapa FIGO</b>	<b>Descripción de la etapa</b>
<b>I</b>	T1  N0  M0	<b>I</b>	El cáncer crece dentro del cuerpo del útero. Puede que también crezca hacia las glándulas cervicales, pero no hacia el tejido conectivo de soporte del cuello uterino(T1).  No se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0), ni a sitios distantes (M0).
<b>IA</b>	T1a	<b>IA</b>	El cáncer se encuentra en el endometrio (revestimiento interior del útero) y puede que haya crecido a menos de la mitad de la capa

	N0 M0		<p>muscular subyacente del útero (el miometrio) (T1a).</p> <p>No se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0), ni a sitios distantes (M0).</p>
<b>IB</b>	T1b N0 M0	<b>IB</b>	<p>El cáncer ha crecido desde el endometrio hacia el miometrio. Ha invadido a más de la mitad del camino a través del miometrio, pero no se ha propagado más allá del cuerpo del útero (T1b).</p> <p>No se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0), ni a sitios distantes (M0).</p>
<b>II</b>	T2 N0 M0	<b>II</b>	<p>El cáncer se ha propagado desde el cuerpo del útero y crece hacia el tejido conectivo de soporte del cuello uterino (conocido como estroma cervical). El cáncer no se ha propagado fuera del útero (T2).</p> <p>No se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0), ni a sitios distantes (M0).</p>
<b>III</b>	T3 N0 M0	<b>III</b>	<p>El cáncer se ha propagado fuera del útero, pero no hacia el revestimiento interior del recto o de la vejiga urinaria (T3).</p> <p>No se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0), ni a sitios distantes (M0).</p>

<b>IIIA</b>	T3a  N0  M0	<b>IIIA</b>	El cáncer se ha propagado hacia la superficie exterior del útero (la serosa) y/o a las trompas de Falopio o los ovarios (los anexos) (T3a).  No se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0), ni a sitios distantes (M0).
<b>IIIB</b>	T3b  N0  M0	<b>IIIB</b>	El cáncer se ha propagado a la vagina o a los tejidos alrededor del útero (el parametrio) (T3b).  No se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0), ni a sitios distantes (M0).
<b>IIIC1</b>	T1-T3  N1, N1mi o N1a  M0	<b>IIIC1</b>	El cáncer crece en el cuerpo del útero. Puede que se haya propagado hacia algunos tejidos cercanos, pero no crece hacia el interior de la vejiga o el recto (T1 a T3). El cáncer se ha propagado hacia los ganglios linfáticos de la pelvis (N1, N1mi, o N1a), pero no hacia los que están alrededor de la aorta, ni a sitios distantes (M0).
<b>IIIC2</b>	T1-T3  N2, N2mi o N2a  M0	<b>IIIC2</b>	El cáncer crece en el cuerpo del útero. Puede que se haya propagado hacia algunos tejidos cercanos, pero no crece hacia el interior de la vejiga o el recto (T1 a T3). El cáncer se ha propagado hacia los ganglios linfáticos alrededor de la aorta (ganglios linfáticos paraaórticos), pero no a sitios distantes (M0).
<b>IVA</b>	T4		El cáncer se ha propagado al revestimiento interior del recto o de la vejiga urinaria (referida como la mucosa) (T4). Puede o no haberse propagado a los ganglios linfáticos cercanos

	Cualquier N		(cualquier N), pero no se ha propagado a sitios distantes (M0).
	M0		
<b>IVB</b>	Cualquier T	IVB	El cáncer se ha propagado a ganglios linfáticos inguinales (ingle), a la parte superior del abdomen, al epiplón o a órganos distantes del útero, tal como los pulmones, el hígado, o los huesos (M1). El cáncer puede ser de cualquier tamaño (Cualquier T) y podría o no haberse propagado a otros ganglios linfáticos (Cualquier N).
	Cualquier N		
	M1		

(14).

## II. JUSTIFICACIÓN.

Las mujeres con hiperplasia endometrial neoplásica pueden tener carcinoma endometrial coexistente o pueden progresar a carcinoma. Utilizando la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Las mujeres con mayor riesgo incluyen aquellas con: hiperplasia endometrial atípica o neoplasia intraepitelial endometrial (EIN) y aquellas con hiperplasia compleja que tienen factores de riesgo significativos para carcinoma endometrial. La edad avanzada, la obesidad, la diabetes mellitus y la hiperplasia endometrial compleja son los factores predictores más fuertes de carcinoma endometrial concurrente entre las mujeres con hiperplasia endometrial.

Entre las mujeres premenopáusicas, la obesidad, el síndrome de ovario poliquístico y la anovulación crónica son factores comúnmente asociados.

En México, la Diabetes es la segunda causa de mortalidad (15.4%). La prevalencia de sobrepeso y obesidad en adultos en el 2016 fue de 72.7 % en mujeres. 90% de casos de Diabetes Mellitus se relacionan con sobrepeso y obesidad.



Las indicaciones para una biopsia incluyen: línea endometrial igual o mayor de 12 mm por ultrasonido, hemorragia uterina persistente, principalmente en mayores de 40 años o con peso mayor de 90 kg, mujeres menores de 35 años sin respuesta a tratamiento médico.

El diagnóstico se realiza mediante estudio de biopsia, mismo que se decide realizar con base en factores de riesgo y espesor endometrial evaluado mediante ultrasonido transvaginal. La biopsia puede realizarse en el consultorio empleando una cánula de Novak o Pipelle.

### **III. HIPOTESIS.**

Los factores de riesgo han cambiado en las pacientes con carcinoma de endometrio.

### **IV. OBJETIVOS.**

#### *4.1 Objetivo general.*

- Evaluar la correlación de los factores de riesgo y el estudio histopatológico en tomas de biopsias de endometrio con resultado de carcinoma de endometrio.

#### *4.2 Objetivos específicos.*

- Evaluar la aplicabilidad de los factores de riesgo para el diagnóstico de cáncer de endometrio en el Hospital General de México de la Secretaría de Salud, dependiendo del resultado de correlación que se encuentre en el presente estudio.
- Proponer el uso rutinario de la biopsia de endometrio en el estudio preoperatorio de pacientes en protocolo para Histerectomía Total Abdominal.

## **V. MATERIAL Y MÉTODOS.**

### *5.1 Tipo y diseño del estudio.*

Observacional, transversal, analítico de tipo prueba diagnóstica.

### *5.2 Universo.*

Pacientes a quienes se les realizó biopsia de endometrio.

### *5.3 Periodo de tiempo.*

1 diciembre 2017 a 30 de diciembre 2018.

### *5.4 Muestra.*

Por tratarse de un trabajo en el cual se aborta el total de pacientes en un periodo de estudio, no se requiere cálculo de muestra.

### *5.5 Criterios de inclusión.*

- Todas las pacientes con biopsia de endometrio entre el 1 de diciembre de 2017 al 1 de diciembre de 2018.

### *5.6 Criterios de exclusión.*

- Sin reporte concluyente de patología (sin código).
- Sin resultado de patología en el sistema.
- Expediente incompleto.

### 5.7 Metodología.

Se recolectarán en una base de datos las variantes del estudio en relación con las características ultrasonográficas de endometrio, el estado premenopáusico o postmenopáusico de las pacientes y finalmente resultado del estudio histopatológico de la biopsia de endometrio.

Secundariamente se obtendrán datos relativos a antecedentes ginecológicos como antecedentes reproductivos, uso de anticonceptivos hormonales orales, enfermedades concomitantes como diabetes mellitus e hipertensión arterial; y se relacionará con el resultado histopatológico.

### 5.8 Variables.

<b>Variable</b>	<b>Definición Operacional</b>	<b>Categoría</b>	<b>Unidades de Medición</b>
<b>Edad</b>	Tiempo que una persona ha vivido desde su nacimiento	Cuantitativa discontinua	Años
<b>Estado menopáusico</b>	El cese de estados hormonales en el ovario	Cualitativa Nominal	Premenopáusico Postmenopáusico
<b>Nuligesta</b>	Ausencia Gestación	Cualitativa Ordinal	1= Presencia 0= Ausencia
<b>IMC</b>	Índice de masa corporal	Cualitativa Ordinal	1 por debajo de 18.5 2 de 18.5 a 24,9 3 25 a 29,9 4 30 a 34,9 5 de 35 a 39,9 6 más 40
<b>DM2, HAS</b>	Presencia de Diabetes Presencia	Cualitativa Ordinal	1= Presencia 0= Ausencia

	de Hipertensión arterial		
<b>Uso de hormonales</b>	Uso de hormonales	Cualitativa nominal	1= Presencia 0= Ausencia
<b>Grosor endometrial</b>	Medida del endometrio en ultrasonido.	Cualitativa continua	Milímetros (mm)

### *5.9 Recolección de datos y análisis estadístico.*

Se obtuvieron datos de los expedientes clínicos de pacientes con biopsia de endometrio y con resultado de estudio histopatológico, en el Hospital General de México de la Secretaría de Salud en el periodo comprendido entre el 1 de diciembre de 2017 al 31 de diciembre de 2019.

Se analizaron las variables según su distribución y tipo de variable, la distribución normal se evaluó por medio de la prueba de prueba de Skewness/Kurtosis; para el análisis descriptivo y comparativo se utilizó la prueba ji-cuadrada, prueba exacta de Fisher, t de Student, test de Wilcoxon y ANOVA.

Se construyó un modelo de regresión logística no condicional para estimar la asociación entre el adenocarcinoma endometrial y factores de riesgo; además de ajustar por potenciales confusores.

Los cálculos se realizaron con un nivel de confianza del 95%, se consideró como estadísticamente significativo una  $p < 0.05$ . Se utilizó el programa estadístico Stata/IC 12.1 para MAC.

### **5.10 Implicaciones éticas del estudio**

Conforme al artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud, nuestro estudio se encuentra en la categoría I, Investigación sin riesgo, descrita como:

Los estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

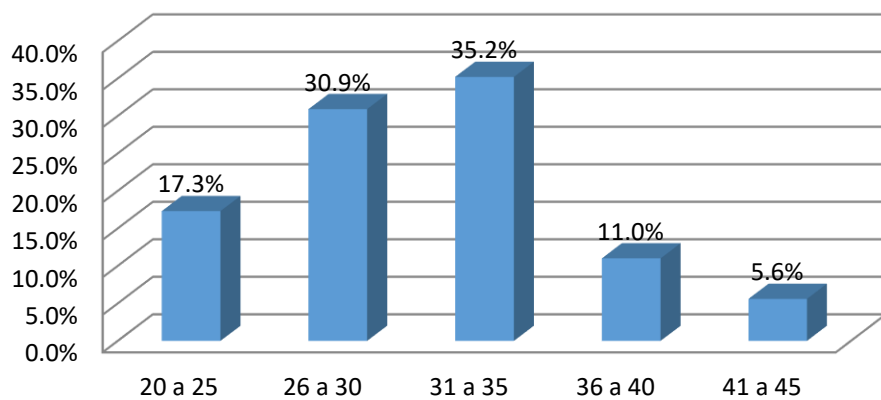
## **VI. RESULTADOS**

### **6.1 RESULTADOS GENERALES**

Con base en los criterios de inclusión y exclusión se recolectó la información de los expedientes clínicos de un total de 171 pacientes.

El promedio de edad de las pacientes incluidas en nuestro estudio fue de 44.7 años  $\pm$  8.2 años. El rango mínimo de edad fue de 25 años y el máximo fue de 76 años. El Sangrado Uterino Anormal fue el principal motivo de consulta, en un 87%. La prevalencia de menopausia en nuestras pacientes fue del 16.6%. El 51.8% de las pacientes tenían algún grado de obesidad. La prevalencia de Diabetes mellitus 2 y de Hipertensión arterial, fue de 14.8% y 11%, respectivamente. El 30.7% de las pacientes habían utilizado anticonceptivos hormonales. El 10.5% de las pacientes eran nuligestas. En promedio, el grosor del endometrio de las pacientes fue de 14.7 milímetros  $\pm$  7.2mm.

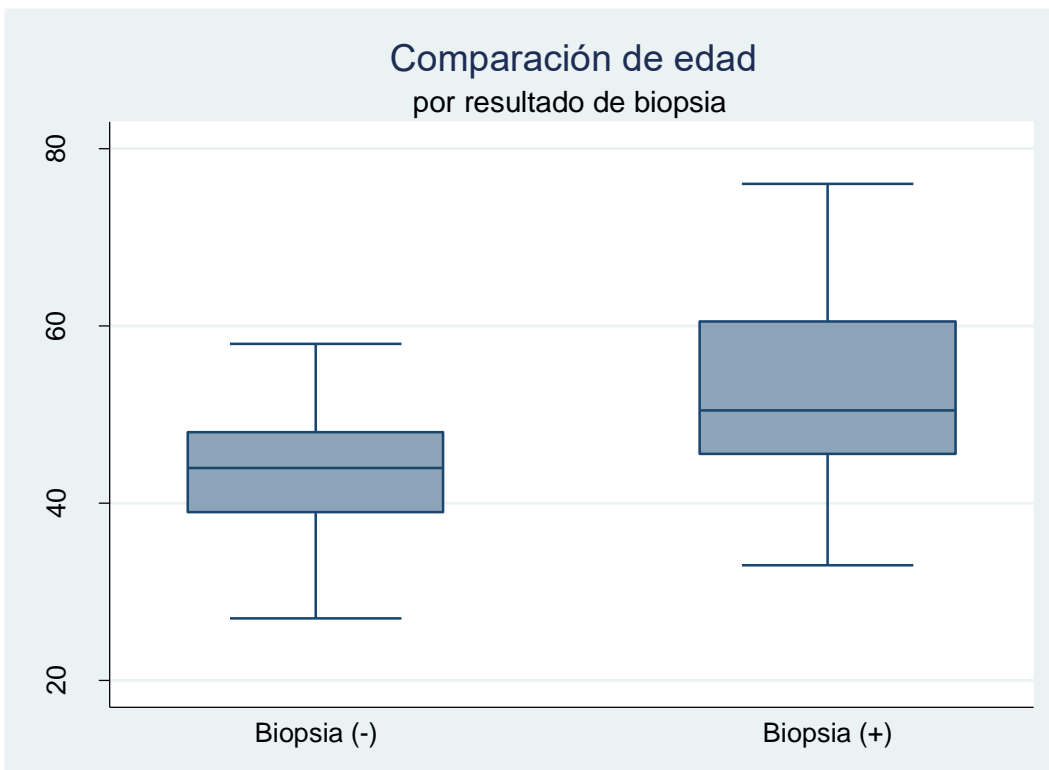
## Distribución de Índice de Masa Corporal



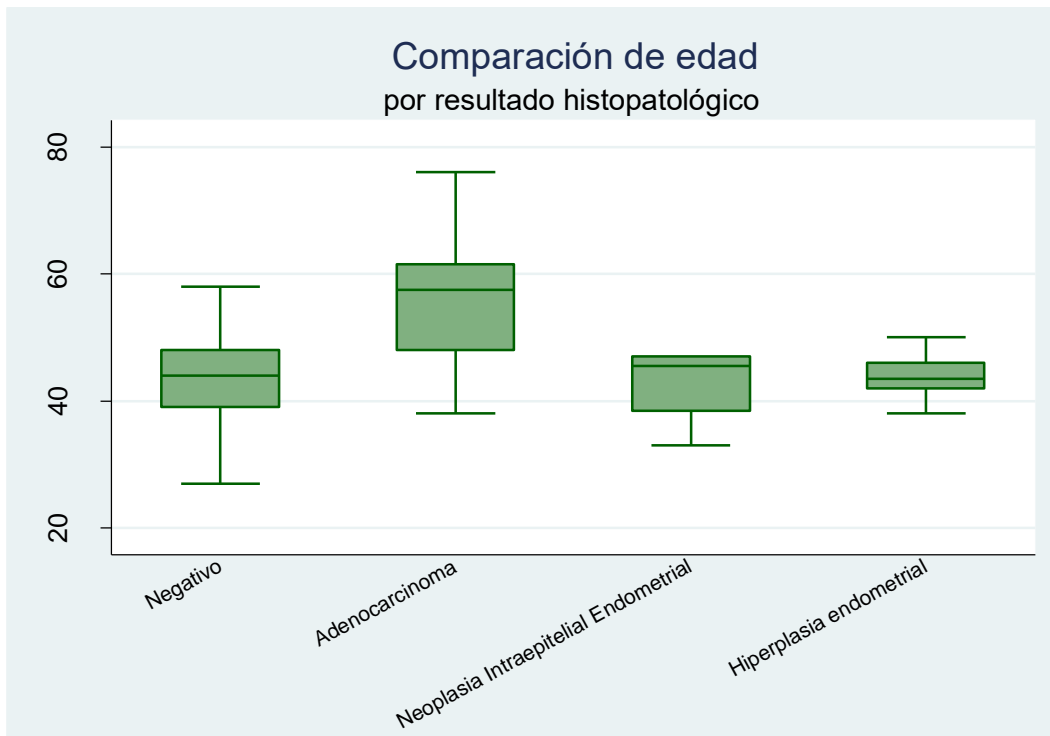
## 6.2 RESULTADOS ESPECÍFICOS

Se dividieron a las pacientes en 2 grupos, el primer grupo se determinó como Biopsia negativa, a todas las pacientes que no tuvieron alteraciones consistentes con neoplasia en el estudio histopatológico y el segundo grupo, Biopsia positiva, a todas las pacientes con un diagnóstico histopatológico de adenocarcinoma endometrial o neoplasia intraepitelial endometrial.

Al hacer la comparación de las variables estudiadas, de acuerdo al resultado de la biopsia de endometrio, observamos que los promedios de edad fueron diferentes. Las pacientes con un resultado de Biopsia positivo tienen mayor edad, en comparación con las que tienen biopsia negativa, lo cual es estadísticamente significativo (44 años vs 53 años;  $p < 0.005$ ).



De la misma forma, al comparar la edad por diagnóstico histopatológico de la biopsia endometrial, podemos observar que las pacientes con diagnóstico de Adenocarcinoma tienen en promedio mayor edad, en comparación con las pacientes con otros diagnósticos histopatológicos, siendo estadísticamente significativo ( $p=0.0038$ ). Dentro del grupo de pacientes que tuvieron diagnóstico de Adenocarcinoma, la paciente con menor edad tenía 38 años y la paciente de mayor edad tenía 76 años.



La prevalencia de Menopausia fue mayor en las pacientes con biopsia positiva, en comparación con las pacientes con biopsia negativa, siendo estadísticamente significativo (50% vs 12%,  $p=0.002$ ). Al hacer la comparación entre los resultados histopatológicos, encontramos que el 66.7% de las pacientes diagnosticadas con Adenocarcinoma endometrial estaban en la Menopausia, siendo estadísticamente significativo ( $p=0.038$ ).

El uso de anticonceptivos hormonales fue mayor en las pacientes con biopsia negativa, 32% vs 6.3%, siendo estadísticamente significativo ( $p=0.039$ ).



Las pacientes que eran nuligestas se presentaron en mayor proporción en las que tenían biopsia positiva, en comparación con las que tenían biopsia negativa, 25% vs 8.4%, respectivamente. Siendo estrictos, con base al nivel de significancia establecido, no sería estadísticamente significativo ( $p < 0.055$ ); sin embargo siendo más laxos podemos decir que es marginalmente significativo.

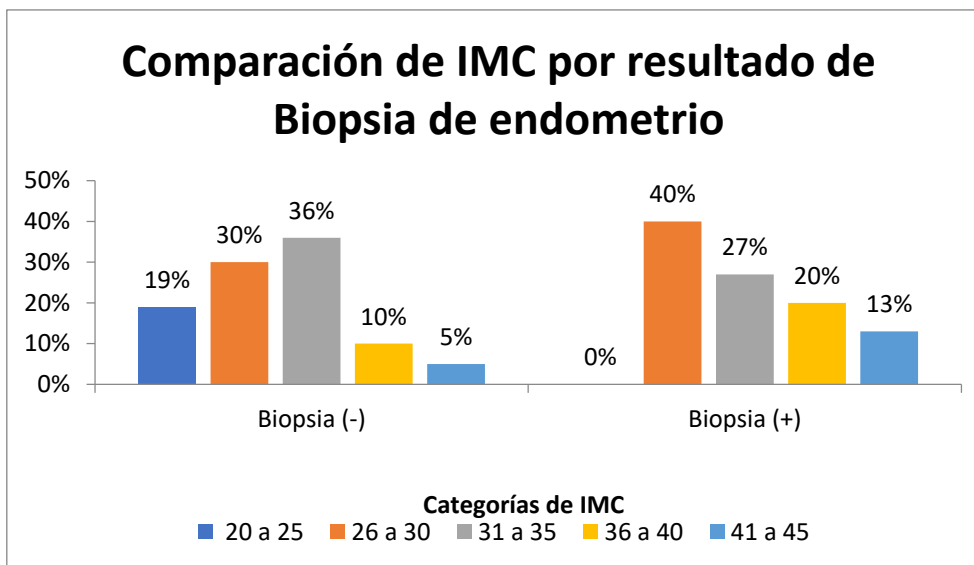
Al evaluar el motivo de consulta por resultado de la biopsia, las pacientes con biopsia negativa acudieron a consulta en mayor proporción por Sangrado Uterino Anormal, en comparación con las que tenían biopsia positiva, lo cual fue estadísticamente significativo ( $p < 0.005$ ). Esta misma comparación también la hicimos con base al resultado histopatológico, donde observamos nuevamente, que las pacientes que tenían una alteración endometrial diferente a Adenocarcinoma acudían a consulta en mayor porcentaje por Sangrado Uterino Anormal, siendo estadísticamente significativo ( $p < 0.005$ ).

Al seguir evaluando los motivos de consulta encontramos que el Sangrado posmenopáusico se presentó en el 50% de las pacientes que tuvieron biopsia positiva, en comparación con las pacientes con biopsia negativa, siendo estadísticamente significativo ( $p < 0.005$ ). Al hacer esta comparación por resultado histopatológico, el 66.7% de las pacientes con Adenocarcinoma acudieron a consulta por sangrado posmenopáusico, en comparación con el resto de las pacientes con un resultado histopatológico diferente, en las que ninguna acudió a consulta por sangrado postmenopáusico; siendo estadísticamente significativo ( $p < 0.005$ ).

Cuando comparamos las enfermedades concomitantes, observamos que no hubo diferencia estadísticamente significativa en la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2. Sin embargo las pacientes que tenían biopsia positiva tuvieron mayor prevalencia de hipertensión arterial, en comparación con las que tenían biopsia negativa, 25% vs 9%, siendo estadísticamente significativo ( $p = 0.044$ ). Esta comparación también fue estadísticamente significativa ( $p = 0.014$ ) al comparar la prevalencia de hipertensión arterial entre los diagnósticos histopatológicos.

1. Tabla de resultados por biopsia de endometrio			
<b>Variables</b>	<b>Biopsia (-)</b>	<b>Biopsia (+)</b>	<b>Valor p</b>
N total (%)	155(90.6%)	16(9.4%)	
Edad (años-media)	43.9±7.3	53±12	<0.005
Índice de Masa Corporal			
Grupo 1: 20 a 25	28 (19%)	0 (0%)	0.085
Grupo 2: 26 a 30	44 (30%)	6 (40%)	
Grupo 3: 31 a 35	53 (36%)	4 (27%)	
Grupo 4: 36 a 40	15 (10%)	3 (20%)	
Grupo 5: 41 a 45	7 (5%)	2 (13%)	
Motivo de consulta:			
• Sangrado Uterino Anormal n (%)	126 (81.3%)	8 (50%)	<0.005
• Sangrado Posmenopáusico n (%)	0 (0%)	8 (50%)	
Menopausia n (%)	19(12%)	8(50%)	0.002
Uso de anticonceptivos			
hormonales n (%)	49 (32%)	1(6.3%)	0.039
Nuligestas n (%)	13(8.4%)	4(25%)	0.055
Diabetes n (%)	21(13.5%)	3(18.7%)	>0.05
Hipertensión arterial n (%)	14(9%)	4(25%)	0.044
Grosor endometrio (mm-media)	14.5±6.5	17±12	>0.05

Respecto al Índice de Masa Corporal, no hubo diferencias estadísticamente significativas, entre las pacientes con biopsia positiva contra las que tenían biopsia negativa.



## 2. Tabla de resultados por resultado histopatológico

Variables	Biopsia (-)	Hiperplasia endometrial	Neoplasia Intraepitelial Endometrial	Adenocarcinoma	Valor p
<b>N total (%)</b>	137 (80.1%)	18 (10.6%)	4 (2.3%)	12 (7%)	
<b>Edad (años)</b>	43.9±7.3	42.7±6.6	43.4±6	56±11	0.0038
<b>Motivo de consulta:</b>					
• <b>Sangrado Uterino Anormal n (%)</b>	112 (81.7%)	14 (100%)	4(100%)	4(33.3%)	<0.005
• <b>Sangrado Posmenopáusico</b>	0	0	0	8 (66.7%)	
<b>Menopausia n (%)</b>	18(13%)	1(6.7%)	0	8(66.7%)*	0.038
<b>Uso de anticonceptivos hormonales n (%)</b>	44(32%)	5(27.8%)	0	1(8.4%)	0.236
<b>Nuligestas n (%)</b>	11(8%)	2(11%)	2(50%)*	2(16.7%)	0.056
<b>Diabetes n (%)</b>	19(13.9%)	2(11%)	1(25%)	2(15.4%)	0.731

<b>Hipertensión arterial n (%)</b>	11(8%)	3(16.7%)	1(25%)	3(25%)	0.014
<b>Grosor endometrio (mm-media)</b>	14.3±6.5	16±6.9	16.9±0.3	16.5±13.9	>0.05

### 6.3 RESULTADOS DE PREDICTORES

Las estimaciones de los O.R. con base al modelo de regresión logística se describen en la tabla 3.

En relación con la edad, observamos que a partir de los 45 años de edad, por cada año que incrementó la edad de las pacientes, incrementó un 18% las posibilidades de presentar Adenocarcinoma endometrial, siendo estadísticamente significativo ( $p=0.020$ ; IC 95%:1.02-1.35).

Otros de los factores predictores que encontramos fue ser nuligesta, las pacientes nuligestas tenían 5.9 veces más posibilidades de tener Adenocarcinoma endometrial en comparación con las pacientes que no son nuligestas, siendo estadísticamente significativo ( $p=0.039$ ; IC 95%: 1.10-32.4).

Encontramos que a partir de los 14.6mm de grosor del endometrio, por cada milímetro que incrementó el grosor endometrial de las pacientes, aumentó 8% las posibilidades de presentar Adenocarcinoma endometrial, siendo estadísticamente significativo ( $p=0.033$ ; IC 95%: 1.16-34.7).

Todas las variables predictoras fueron ajustadas por la condición de menopausia, el uso de anticonceptivos hormonales, el motivo de consulta y enfermedades concomitantes como Diabetes mellitus tipo 2 e Hipertensión arterial.

### 3. Modelo ajustado por covariables para asociación entre Adenocarcinoma endometrial y factores de riesgo

<b>Variables</b>	<b>O.R.</b>	<b>Valor p</b>	<b>I.C. 95%</b>
Edad	1.16	0.041	1.00-1.35
Nuligestas	6.3	0.033	1.16-34.7
Grosor del endometrio	1.08	0.036	1.01-1.16

\*Ajustados por: Menopausia, Anticonceptivos hormonales, Diabetes mellitus, Hipertensión arterial y Motivo de consulta.

## VII. DISCUSIÓN.

En nuestro estudio, la incidencia de mujeres con diagnóstico histopatológico de adenocarcinoma endometrial fue del 7%, la cual está por arriba de la incidencia reportada en países en vías de desarrollo (4%) e incluso por arriba de la reportada por países desarrollados (5.9%).

La edad promedio de las mujeres al momento del diagnóstico es de 61 años de acuerdo a lo reportado a nivel internacional, sin embargo en nuestras pacientes, el promedio de edad fue de 56 años. Esto puede indicarnos que la detección de nuestras pacientes está siendo de forma temprana. Otra de las cosas que observamos respecto a la edad es que en la literatura internacional más del 90% de los casos se diagnostican después de los 50 años. Sin embargo en nuestro estudio solo 66.7% de las pacientes tenían 50 años o más, lo que podría indicarnos que o estamos haciendo un diagnóstico temprano de las pacientes o que nuestro grupo de mujeres está desarrollando Adenocarcinoma endometrial a edades más tempranas.

Baquedano et col. no observaron que las pacientes nuligestas tuvieran mayor riesgo de presentar Adenocarcinoma, sin embargo nuestras pacientes presentaron 6.3 veces más posibilidades de presentar adenocarcinoma endometrial en comparación con las pacientes que tuvieron hijos. Sin embargo nuestros resultados son consistentes con otros estudios, donde determinan que las mujeres nuligestas tienen un riesgo considerable para el desarrollo de adenocarcinoma endometrial.

La medición del grosor del endometrio por medio de la ecografía es una herramienta importante para determinar el riesgo (bajo o alto) de cáncer de endometrio. Nosotros encontramos que a partir de los 14.6mm de grosor del endometrio, por cada milímetro que incrementó el grosor endometrial de las pacientes, aumentó 8% las posibilidades de que presentaran adenocarcinoma endometrial. Cabe mencionar que solo 33.3% de nuestras pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma, acudieron por sangrado uterino anormal y en promedio tuvieron un grosor endometrial de 16.5mm. Por lo que al relacionarlo con los resultados obtenidos por

estudios como el de Smith-Bindman et col. debemos de considerar realizar biopsias cuando exista un grosor endometrial  $\geq 11$ mm, sobre todo en mujeres postmenopáusicas asintomáticas.

La diabetes es un factor de riesgo ampliamente estudiado, sin embargo en nuestro estudio no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de pacientes; esto podría explicarse a que varios estudios han identificado que solo las pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y niveles elevados de insulina presentan mayor riesgo de cáncer de endometrio, por lo que para futuros estudios sería conveniente medir niveles de insulina en los pacientes diabéticos.

Por otra parte, observamos que la hipertensión arterial se encontró en mayor proporción en las pacientes con Adenocarcinoma endometrial, en comparación con las pacientes con otros diagnósticos histopatológicos. Esto tiene concordancia con lo expuesto por varios autores como Pérez y col., Tamayo y Couret; los cuales observaron que en su población, la Hipertensión arterial fue el factor de riesgo más frecuente.

A pesar de que la obesidad es un factor de riesgo extensamente identificado para el desarrollo de Adenocarcinoma, en nuestro estudio no observamos diferencia estadísticamente significativa. Esto se puede deber a la clasificación que usamos del IMC y a la muestra de pacientes en el estudio.

Las limitaciones potenciales de nuestro estudio son que es una cohorte de tipo retrospectiva y que la información de las pacientes las obtuvimos de sus expedientes clínicos, por lo que podría haber sesgo de información. Sin embargo, tratamos de reducir el sesgo, utilizando los expedientes clínicos que estuvieran completos, legibles y que la información fuera tomada por una sola persona.

## VIII. CONCLUSIÓN

En conclusión los factores asociados al desarrollo de adenocarcinoma endometrial en las pacientes de nuestro estudio fueron similares a lo reportado.

Sin embargo la incidencia de adenocarcinoma en nuestra población estudiada fue mucho mayor a lo reportado. Así mismo, las pacientes presentaron una edad promedio menor al momento del diagnóstico, lo cual difiere de la literatura mundial, esto es debido a que la mayoría de los estudios se llevan a cabo en países desarrollados.

Consideramos que es prioritario realizar estudios con mayor grado de evidencia y rigor metodológico para poder determinar el nivel de causalidad de los factores de riesgo en nuestra población. Sin embargo consideramos que esta investigación es importante para generar hipótesis alrededor del adenocarcinoma endometrial dirigido a la población mexicana.



## IX. REFERENCIAS.

1. UpToDate. Susan D Reed, MD, MPH, Renata R Urban, MD: Classification and diagnosis of endometrial hyperplasia; 2018 Feb 08. Disponible en: [https://www.uptodate-com.pbidi.unam.mx:2443/contents/classification-and-diagnosis-of-endometrial-hyperplasia?search=Classification%20and%20diagnosis%20of%20endometrial%20hyperplasia&source=search\\_result&selectedTitle=1~144&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate-com.pbidi.unam.mx:2443/contents/classification-and-diagnosis-of-endometrial-hyperplasia?search=Classification%20and%20diagnosis%20of%20endometrial%20hyperplasia&source=search_result&selectedTitle=1~144&usage_type=default&display_rank=1)
2. Eva Ruvalcaba-Limón, Etal. The first Mexican consensus of endometrial cancer. Rev Invest Clin. 2010; 62 (6): 585-605. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21416918>
3. UpToDate. Lee-may Chen, MD, Jonathan S Berek, MD: Endometrial carcinoma: Clinical features and diagnosis; 2018 Abr 25. Disponible en: [https://www.uptodate-com.pbidi.unam.mx:2443/contents/endometrial-carcinoma-clinical-features-and-diagnosis?search=Endometrial%20carcinoma:%20Clinical%20features%20and%20diagnosis&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate-com.pbidi.unam.mx:2443/contents/endometrial-carcinoma-clinical-features-and-diagnosis?search=Endometrial%20carcinoma:%20Clinical%20features%20and%20diagnosis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
4. UpToDate. Sarah Feldman, MD, MPH: Evaluation of the endometrium for malignant or premalignant disease; 2018 Ago 13. Disponible en: [https://www.uptodate-com.pbidi.unam.mx:2443/contents/evaluation-of-the-endometrium-for-malignant-or-premalignant-disease?search=Evaluation%20of%20the%20endometrium%20for%20malignant%20or%20pre-malignant%20disease;&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate-com.pbidi.unam.mx:2443/contents/evaluation-of-the-endometrium-for-malignant-or-premalignant-disease?search=Evaluation%20of%20the%20endometrium%20for%20malignant%20or%20pre-malignant%20disease;&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
5. Siegel R, et al. Cancer Statistics. CA CANCER J CLI. 2013; 63: 11–30. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23335087>
6. INEGI. Serie Estadísticas Vitales. Edición 2008. Disponible en <http://www.inegi.org.mx>

7. Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica: IMSS-322. Guía de práctica clínica de diagnóstico y tratamiento de cáncer de endometrio. Disponible en [http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/478\\_GP\\_C\\_CxncerEndometrio/GER\\_Cxncer\\_de\\_Endometrio.pdf](http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/478_GP_C_CxncerEndometrio/GER_Cxncer_de_Endometrio.pdf)
8. Cunningham F G. Cáncer endometrial. Ginecología de Williams. 1a edición. Dallas, Texas. Mc Graw Hill; 2009. 687-705.
9. UpToDate. Margaret M Steinhoff, MD: Endometrial carcinoma: Histopathology and pathogenesis; 2019 Feb 08. Disponible en: [https://www-uptodate-com.pbidi.unam.mx:2443/contents/endometrial-carcinoma-histopathology-and-pathogenesis?search=Endometrial%20carcinoma:%20Histopathology%20and%20pathogenesis&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www-uptodate-com.pbidi.unam.mx:2443/contents/endometrial-carcinoma-histopathology-and-pathogenesis?search=Endometrial%20carcinoma:%20Histopathology%20and%20pathogenesis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
10. Isabel Alvarado-Cabrero. Endometrial adenocarcinoma: Current concepts. Int J Gynecol Pathol. 2012; 11 (3): 196 – 202. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6296841/>
11. Esquivel Montalvo E, Isla Ortiz D, Solorza Luna G, Etal. Oncoguía, cáncer de endometrio, Instituto Nacional de Cancerología. 2011; 6: 47-52. Disponible en <http://incan-mexico.org/revistainvestiga/elementos/documentosPortada/1327324358.pdf>
12. Kurkaj Asim, Chervenak. Lesiones uterinas: avances en el diagnóstico ecográfico. Ecografía en obstetricia y ginecología. 2ª edición. España. Panamericana; 2009; 791- 811.
13. Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica: IMSS-322. Guía de referencia rápida de Diagnóstico y tratamiento de hemorragia uterina disfuncional. Disponible en <http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/IMSS-322-10/RR.pdf>
14. American Cancer Society. Etapas del cáncer de endometrio. Disponible en <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-endometrio/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas.html>

15. UpToDate. Giuseppe Del Priore, MD, MPH: Endometrial sampling procedures; 2019 Feb 12. Disponible en: [https://www-uptodate-com.pbidi.unam.mx:2443/contents/endometrial-sampling-procedures?search=Endometrial%20sampling%20procedures&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www-uptodate-com.pbidi.unam.mx:2443/contents/endometrial-sampling-procedures?search=Endometrial%20sampling%20procedures&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
16. Federación Mexicana de Diabetes. Disponible en <http://fmdiabetes.org/>
17. UpToDate. Lee-may Chen, MD, Jonathan S Berek, MD, MMS: Endometrial carcinoma: Epidemiology and risk factors; 2019 Feb 27. Disponible en: [https://www-uptodate-com.pbidi.unam.mx:2443/contents/endometrial-carcinoma-epidemiology-and-risk-factors?search=Endometrial%20carcinoma:%20Epidemiology%20and%20risk%20factors;&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www-uptodate-com.pbidi.unam.mx:2443/contents/endometrial-carcinoma-epidemiology-and-risk-factors?search=Endometrial%20carcinoma:%20Epidemiology%20and%20risk%20factors;&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
18. UpToDate. Steven C Plaxe, Arno J. Mundt: Overview of endometrial carcinoma; 2019 Ene 04. Disponible en: [https://www-uptodate-com.pbidi.unam.mx:2443/contents/overview-of-endometrial-carcinoma?search=Overview%20of%20endometrial%20carcinoma&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www-uptodate-com.pbidi.unam.mx:2443/contents/overview-of-endometrial-carcinoma?search=Overview%20of%20endometrial%20carcinoma&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
19. Lu Han, Jiang Du, Lanbo Zhao, Chao Sun, Et al. An Efficacious Endometrial Sampler for Screening Endometrial Cancer. *Front. Oncol.* 2019; 9 (67). Disponible en <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2019.00067/full>
20. Frédéric Amant, Mansoor Raza Mirza, Martín Koskas, Carien L. Creutzberg. FIGO cancer report 2018. *IJGO.* 2018; 37 – 50.
21. Pérez R, Pontillo H, Urbistazu J, Giménez M, Bracho G, Borges A. Epidemiología y factores de riesgo en pacientes con adenocarcinoma de endometrio. *Rev. venez. oncol.* 2007;19(4):313-20.
22. Tamayo Lien Tania Graciela, Couret Cabrera Martha Patricia. Epidemiología del cáncer de endometrio. *Rev Cubana Obstet Ginecol [Internet].* 2015 Sep [citado 2019 Jul 27]; 41( 3 ): 252-265.

23. Smith-Bindman R, Weiss E, Feldstein V. How thick is too thick? When endometrial thickness should prompt biopsy in postmenopausal women without vaginal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;24(5):558-65.