



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**GERENCIA DE SERVICIO MÉDICOS  
HOSPITAL CENTRAL NORTE DE PETRÓLEOS MEXICANOS**

**TÍTULO DE LA TESIS**

**COMPARAR EL BENEFICIO CLÍNICO EN EL TRATAMIENTO CON  
MEDROXIPROGESTERONA VERSUS DISPOSITIVO LIBERADOR DE  
LEVONORGESTREL EN PACIENTES CON SANGRADO UTERINO  
ANORMAL POR HIPERPLASIA ENDOMETRIAL SIMPLE SIN ATIPIAS  
EN EL HOSPITAL CENTRAL NORTE EN UN PERIODO  
COMPRENDIDO ENTRE ENERO 2016 A MARZO 2019.**

**T E S I S**

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN  
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

**TESISTA : MIREYA OVANDO TAPIA**

**DIRECTORES DE TESIS:**

**DRA. MARIA CRISTINA JUAREZ CABRERA  
DRA. ADRIANA ALEJANDRA HUERTA ESPINOSA**



**CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX., JULIO 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.

**DRA. MARÍA CRISTINA JUÁREZ CABRERA**

ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA Y MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE  
GINECOLOGÍA DEL HOSPITAL CENTRAL NORTE DE PETRÓLEOS MEXICANOS  
ASESOR DE TESIS



---

**DRA. ADRIANA ALEJANDRA HUERTA ESPINOSA**

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA  
JEFE DE SERVICIO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DEL HOSPITAL CENTRAL NORTE DE  
PETRÓLEOS MEXICANOS  
ASESOR DE TESIS



---

**DR. LEONARDO LIMÓN CAMACHO**

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN



---

**DR. ABRAHAM EMILIO REYES JIMENEZ**

S.P.A. DIRECTOR  
HOSPITAL CENTRAL NORTE DE PETRÓLEOS MEXICANOS



---

## ÍNDICE

---

<b>DEDICATORIA</b>	1
<b>INTRODUCCIÓN</b>	2
<b>ANTECEDENTES HISTÓRICOS</b>	3
<b>MARCO TEÓRICO</b>	4-9
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	10
<b>JUSTIFICACIÓN</b>	10-11
<b>HIPÓTESIS</b>	11
<b>OBJETIVOS (GENERAL Y ESPECÍFICOS)</b>	11-12
<b>UNIVERSO DE TRABAJO</b>	12
<i>TAMAÑO DE LA MUESTRA</i>	12
<i>CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN</i>	13
<i>TIPO DE ESTUDIO</i>	14
<i>CONSIDERACIONES ÉTICAS</i>	14-15
<i>VARIABLES</i>	16-19
<b>RESULTADOS</b>	20-29
<b>DISCUSIÓN</b>	30-32
<b>CONCLUSIONES</b>	33
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	34-36

# DEDICATORIA

## **A MIS PADRES**

*JUAN L. Y CLARA POR SU APOYO INCONDICIONAL, IMPULSARME EN CADA DECISIÓN QUE HE TOMADO, CREER EN MI Y SOBRE TODO POR SU AMOR; SIN USTEDES ESTO NO SERIA POSIBLE.*

## **A MIS HERMANOS**

*ISMAEL Y GLORIA POR ENSEÑARME A NO RENDIRME, ALENTARME A SEGUIR Y ESTAR PENDIENTE DE MI EN CADA PASO QUE DOY, LOS AMO.*

## **A MIS AMIGOS**

*DANIELA B., ANDRÉS I, GUSTAVO, A. MARISOL, TATZARI Y GONZALO S. POR APOYARME CUANDO CREÍA QUE NO PODÍA SEGUIR, SIEMPRE ESTUVIERON PRESENTES A PESAR DE LA DISTANCIA.GRACIAS POR SU AMISTAD SINCERA.*

## **A MIS COMPAÑEROS Y AMIGOS DE GENERACIÓN**

*R. BERENICE, KAREN, MARCO A, SANDRA, J. ANTONIO Y MÓNICA V. POR DEJARME CONVIVIR CON USTEDES EXPERIENCIAS BUENAS Y MALAS; POR APOYARME Y CRECER A MI LADO ESTOS 4 AÑOS, SIEMPRE PODRÁN CONTAR CONMIGO.*

## **A MIS MAESTROS**

*A TODOS LOS MAESTROS QUE TUVE ESTOS 4 AÑOS EN LAS DIFERENTES SEDES HOSPITALARIAS POR LAS QUE ROTE, AGRADEZCO SU CONFIANZA, PACIENCIA, ENSEÑANZAS, CONSEJOS Y AMISTAD. MI AGRADECIMIENTO ETERNO POR FORMAR PARTE DE MI FORMACIÓN COMO ESPECIALISTA*

## **A MIS TIOS Y PRIMOS**

*POR SIEMPRE OTORGARME UN CONSEJO CUANDO LO HE NECESITADO Y BRINDARME SU APOYO PARA SEGUIR ADELANTE.*

## INTRODUCCIÓN

La hiperplasia endometrial es una entidad en la que existe una proliferación de glándulas endometriales de tamaño y forma irregular, con mayor proporción de glándulas sobre el estroma, a consecuencia de una excesiva exposición a los estrógenos. Aproximadamente, en el 15% de legrados/biopsias endometriales de mujeres post menopáusicas con cuadro clínico de hemorragia uterina anormal, se diagnostica esta entidad.

La hiperplasia endometrial representa el 4-8% de los casos de hemorragia posmenopáusica.

La hiperplasia endometrial se puede observar en los estados anovulatorios crónicos, las situaciones de exposición no contrarrestada a los estrógenos exógenos, el uso de tamoxifeno, la obesidad y los tumores ováricos secretores de estrógenos

La incidencia de cáncer endometrial en la hiperplasia simple sin atipia es del 1%, mientras que en la hiperplasia atípica simple es del 8%. La hiperplasia compleja sin atipia se acompaña de una incidencia de cáncer del 3%, una cifra que aumenta hasta el 29% en el caso de la hiperplasia compleja con atipia.

En las pacientes con hiperplasia endometrial, la ecografía pone de manifiesto un engrosamiento del endometrio, con un patrón típicamente difuso, ecogénico y homogéneo y con una interfase miometrial bien definida. Los puntos de corte aceptados de manera general respecto al engrosamiento endometrial anómalo son superiores a 5 mm en las mujeres posmenopáusicas que no están recibiendo terapia hormonal sustitutiva y superiores a 12-14 mm en las mujeres premenopáusicas que están en la fase secretora del ciclo menstrual, aunque hay una cierta controversia acerca de estas cifras.

La eficacia del dispositivo liberador de levonorgestrel (DIU-LNG) para tratar la hiperplasia endometrial es aún incierta. Pequeños estudios prospectivos y ensayos controlado aleatorizado han demostrado que el dispositivo es una alternativa eficaz y segura en el tratamiento de mujeres peri o posmenopáusicas con hiperplasia endometrial sin atipia. En presencia de esta última, el sistema es menos efectivo para conseguir la regresión del proceso, si bien su validez no es menor que la de las progesteonas orales; ambos están indicados en el tratamiento de la hiperplasia endometrial sin atipias o hiperplasia endometrial con atipias en pacientes que aún no cuenten con paridad satisfecha.

## ANTECEDENTES HISTÓRICOS

En el año de 1900 Cullen fue el primero en definir la hiperplasia endometrial como una lesión precursora de cáncer invasivo

Para el año de 1947 Gusberg reconoce la relación de los estrógenos con la hiperplasia endometrial agrupa lesiones bajo el termino de hiperplasia adenomatosa, mientras que en 1949 Hertig y Sommers describen el comportamiento clínico y características histológicas hiperplasia quística, hiperplasia adenomatosa, anaplasia, carcinoma.

En el año 1951, Kelly encontró que la terapia con progesterona era efectiva en el tratamiento del carcinoma de endometrio primario y metastásico.

En 1959, Kistner reportó que los progestágenos tenían un efecto benéfico sobre la hiperplasia del endometrio. Wentz y Eichner han confirmado la efectividad de varios tipos de progestágenos en el manejo de la hiperplasia endometrial.

En 1953, Wellenback y Rakoff, demostraron en hámster a los que se les había extirpado los ovarios, que la hiperplasia endometrial inducida, mostraba regresión rápida cuando se administraba progesterona. En 1956, aparecieron agentes progestacionales sintéticos que pudieron usarse en la investigación clínica.

Las publicaciones de Kelley y Baker despertaron interés al describir los efectos del Caproato de 17 alfa hidroxiprogesteronona en la metástasis del cáncer endometrial. Gambrell y asociados reportaron que el tratamiento con progestágeno era efectivo en revertir el endometrio hiperplásico a normal en 242 de 258 pacientes (92.8%).

En una experiencia propia iniciada en el año 1983 y publicada en 1991, se utilizó el acetato de medroxiprogesteronona de depósito el cual mostraba algunas ventajas sobre los otros progestágenos tales como: acción prolongada con una dosis total a un plazo relativamente corto; inhibición de las gonadotrofinas, reduciendo así la producción de andrógenos precursores en el ovario: inhibición leve de la producción de andrógenos suprarrenales; alteración mínima o ninguna sobre las lipoproteínas de alta densidad (HDL), y aumento de la tasa de depuración de la testosterona, con disminución de su producción en suero

La Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso inicialmente clasificó en hiperplasia glandular quística, adenomatosa y atípica, pero en 1992 la International Society of Gynecological Pathologist y el comité de tumores endometriales les de la OMS, deciden adoptar la clasificación de hiperplasia simple, compleja y atípica, con base en la apariencia, aglomeración y la presencia de atipia en el epitelio glandular, como originalmente fue definida por Kurman y cols en 1985.

## MARCO TEÓRICO

La hiperplasia endometrial es una condición histopatológica del endometrio a nivel de sus glándulas, epitelio, estroma y vasos sanguíneos, producida por un efecto persistente de los estrógenos no antagonizado en forma adecuada por la progesterona.

La hiperplasia endometrial está usualmente asociada con anovulación. El significado de este cambio en el endometrio está relacionado con la edad de la paciente. En la joven con hiperplasia endometrial quien ha menstruado cíclicamente, este cambio será más a menudo visto durante un período de anovulación frecuentemente asociado a lógicamente en la mujer joven con algunos desórdenes endocrinos, como el que se aprecia en la enfermedad de ovario poliquístico, la hiperplasia endometrial refleja una estimulación a largo plazo y persistente de estrógenos. La hiperplasia en la mujer premenopáusica no es raro observarla en asociación con falla ovárica, anovulación y producción persistente de estrógenos por el ovario.

En la mujer postmenopáusica puede estar asociado con un aumento en la conversión endógena de androstenediona a estrona o excepcionalmente por la presencia de un tumor ovárico funcionante. La hiperplasia también puede ser inducida por el uso de estrógenos exógenos. La fuente exógena incluye el uso de estrógenos para tratar la menopausia o con menor frecuencia, otros estados hipo estrogénicos como la disgenesia gonadal.

En los casos en los que no hay trastorno en la relación estrógeno/progesterona y los ciclos son ovulatorios, la hiperplasia depende posiblemente de una anomalía del "órgano terminal", como consecuencia de deficiencia de receptores que permitan sólo a los estrógenos actuar en las glándulas en forma anormal.

El esquema se basa en el trabajo de Sommers y col. (7) y del cual se desprenden algunas conclusiones importantes. En primer lugar, indica que las mujeres destinadas a presentar carcinoma endometrial tienen fases progresivas de estimulación glandular que, hasta un punto dado, dependen de estrógenos. La eliminación del estrógeno ocasiona regresión glandular. El punto crítico de retomo es la fase conocida como hiperplasia adenomatosa atípica o carcinoma in situ. Según datos de estudios prospectivos, en promedio, 10% de las mujeres que tienen tal lesión, más tarde presentarán carcinoma invasor.

Gusberg y col. encontraron que el 18% de 562 mujeres con hiperplasia adenomatosa desarrollaron carcinoma de endometrio en un período de 1 a 30 años después de haberse hecho el diagnóstico inicial de la hiperplasia; Wentz reportó que un 14.6% de pacientes con hiperplasia quística, un 26% de las mujeres con hiperplasia adenomatosa, un 75% de las mujeres con hiperplasia atípica y un 100% de mujeres con carcinoma in situ de endometrio desarrollaron lesiones invasivas en un período de 1 a 4 años después de que la hiperplasia fue identificada.

Existen dos tipos de receptores estrogénicos (alfa y beta) que funcionan de manera similar. El receptor alfa es una proteína monocatenaria de 65 KDa, en su estado natural se encuentra unido a la proteína HSP-90 que funciona como chaperón y lo mantiene inactivo. El estradiol se transporta mediante proteínas plasmáticas al interior del citoplasma de la célula blanco, donde se une al receptor de estrógenos para formar un homodímero y disociarse del chaperón. El homodímero pasa al núcleo para unirse al ADN en una secuencia palindrómica conocida como Hormone Response Element (HRE) e inicia la transcripción para formar proteínas enzimáticas y nuevos receptores, responsables de los fenómenos de proliferación endometrial y otros procesos en diferentes tejidos

Existe una serie de circunstancias en donde por aumento en exposición a los estrógenos endógenos, los pacientes se encuentran en mayor riesgo de desarrollar hiperplasia/ cáncer. Endometrial. Significativamente más bajos cuando son comparados con los niveles de la fase folicular de la pre-menopausia. el principal origen de la estrona es la conversión periférica de la androstenediona ovárica y adrenal. Un aumento en la capacidad de conversión periférica de la androstenediona a es trona ocurre en una variedad de situaciones, tales como la edad, la obesidad, enfermedad hepática crónica y disfunción tiroidea.

Se reporto que el aumento de la conversión periférica de androstenediona asociado a obesidad originaba un nivel elevado de estrógenos tanto en mujeres post-menopáusicas normales como en mujeres con carcinoma endometrial. Una producción aumentada de androstenediona puede también originar un aumento en la formación periférica de estrona.

<b>Factores de riesgo para desarrollo de hiperplasia</b>	
<b>Factor de riesgo</b>	<b>OR (IC 95%)</b>
Terapia de reemplazo homronal	3.1 (1.1-9.3)
Obesidad	2.7 (1.5-5)
Diabetes mellitus	2.5 (0.8-6.9)
Edad de menopausia menor a 53 años	2.2 (0.7-6.7)
Paridad >2 hijos	1.8 (0.9-2.8)
Uso de anticonceptivos orales	1.6 (0.9-2.8)

Las mujeres con enfermedad de ovario poliquístico producen tres o cuatro veces más androstenediona que las mujeres normales, y mayores cantidades periféricas de es trona. Los tumores funcionales del ovario también están asociados a un aumento en la producción de androstenediona. Existe alguna evidencia que los niveles de la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG), se reduce en un 60 a 80% en mujeres obesas postmenopáusicas con y sin carcinoma endometrial y hay un aumento de 2 a 3 veces de los niveles de estradiol libre. En mujeres obesas postmenopáusicas los niveles de estradiol libre pueden estar más disponibles al receptor citoplasmático en el órgano blanco, debido a la disminución de la SHBG.

Las células endometriales humanas contienen sistemas de receptores para estrógenos y progesterona. La forma como estos esteroides actúan es uniéndose a un receptor específico de tipo proteico localizado en el citoplasma. El complejo hormona-receptor se transloca al núcleo e interactúa con un receptor proteico asociado con la cromatina. Hay un aumento en la síntesis del RNA y en la actividad de RNA polimerasa seguido por un aumento en la síntesis proteica. Esto finalmente resulta en un crecimiento del tejido y/o secreción de productos celulares. El principal efecto del estrógeno sobre el tejido endometrial es la proliferación celular y aumento en la concentración de receptores tanto para estrógenos como para progesterona. En contraposición la progesterona reduce el nivel de receptores para estrógenos. Durante el ciclo menstrual el nivel máximo de receptores de estrógenos ocurre en la fase previa a la ovulación y disminuyen en la fase secretora en tanto la mayor concentración de receptores de progesterona se encuentran durante la fase proliferativa tardía y la mínima concentración durante la fase secretora tardía. Es decir, los niveles de estos receptores se modifican de acuerdo con las concentraciones de los estrógenos y progesterona durante el ciclo menstrual normal.

En la mujer post menopáusica que recibe terapia estrogénica, se logran obtener niveles de receptores de estrógenos similares a la fase proliferativa inicial, al cabo de 2 a 3 semanas de tratamiento. Si se agrega un progestágeno se disminuyen tanto los receptores de estrógenos como los receptores de progesterona. La hiperplasia endometrial y el carcinoma de endometrio contienen receptores para estradiol y progesterona. Los receptores en estos tejidos tienen esencialmente las mismas características físico-químicas de tamaño, punto isoeléctrico, especificidad esteroidea y afinidad que los receptores de estrógeno y receptores de progesterona del endometrio normal.

Se han encontrado niveles elevados de receptores de progestágeno entre 60 a 90% de los especímenes con hiperplasia endometrial. La administración de progestágenos conduce a la reducción de la concentración de receptores citoplasmáticos tanto para estrógenos como para progesterona en mujeres con hiperplasia endometrial. Esta es una de las bases del tratamiento que se describirá posteriormente.

Sin embargo, también contamos con factores protectores como:

- Tabaquismo principalmente en postmenopáusicas estimula el metabolismo hepático de los estrógenos por lo que reduce la incidencia a alteraciones en el endometrio el efecto es incierto en premenopáusicas
- Ejercicio disminuir la obesidad central, con cambios favorables en la respuesta inmune, en el metabolismo de las hormonas sexuales endógenas y los factores de crecimiento esto fue demostrado en un metaanálisis en que se encontró una disminución significativa en cáncer de endometrio con un RR 0.73
- Café reducción de riesgo con consumo de grandes cantidades de café RR de 0.64 en comparación con las personas q consumen de baja a moderada cantidad de café con RR 0.87

El riesgo de que la hiperplasia endometrial progrese hasta carcinoma se relaciona con la presencia y gravedad de las atipias citológicas: 1% en mujeres con hiperplasia simple, 3% en aquellas con hiperplasia adenomatosa sin atipia, 8% con hiperplasia simple con atipia y 29% si presenta hiperplasia adenomatosa atípica. En consecuencia, considerándose la hiperplasia endometrial un estado precursor al carcinoma endometrial.

La hiperplasia se ha clasificado de diferentes formas, según los conocimientos de cada época. Hoy día existen dos clasificaciones:

1. la propuesta de Kurman y Norris<sup>10,11</sup> sancionada por la OMS en 1994. Ésta considera cuatro categorías de hiperplasia: simple, compleja, simple atípica y compleja atípica. Dicha clasificación se basa en dos criterios morfológicos principales: complejidad glandular y atipia citopatológica; sin embargo, no ha demostrado buena reproducibilidad.
2. La clasificación más reciente es la del The Endometrial Collaborative Group (2000) que establece tres categorías: hiperplasia benigna, hormono dependiente y policlonal; neoplasia intraepitelial endometrial, monoclonal y neoplásica, y cáncer, cuya línea de demarcación está bien definida, pero no infranqueable, entre la hiperplasia benigna y la neoplasia intraepitelial del endometrio. Esta clasificación es altamente reproducible y tiene excelentes valores pronósticos

### **Clasificación histológica de la hiperplasia endometrial**

Hiperplasia endometrial sin atipias (bajo grado)	Simple Compleja
Hiperplasia endometrial con atipias (alto grado)	Simple Compleja

En la última década, muchos artículos han descrito sobre procedimientos modernos para hacer un diagnóstico precoz del cáncer de endometrio y estadios precursores (hiperplasia endometrial). La ultrasonografía transvaginal (USG-V) por su sencillez, inocuidad, bajo costo y alta sensibilidad para detectar patología endometrial; ha ocupado un lugar preponderante en el estudio de la mujer. El grosor endometrial en la mujer en edad reproductiva va cambiando desde una imagen trilaminar que llega a 9 o 10 mm en el final de la fase folicular hasta una imagen refringente con límite superior normal de 12-15 mm, mientras que, en la posmenopáusica, un grosor endometrial post menopáusica es normal hasta 4-5 mm en los primeros 5 años de la posmenopausia y hasta 3-4 mm para aquellas con más de 5 años. Dentro de las debilidades del USG TV, se ha informado que es subóptima para el diagnóstico de miomas submucosos y, comparada con la hidrosonografía e histeroscopia, el ultrasonido transvaginal tiene una tasa más alta de falsos negativos para diagnosticar patología intrauterina. Para Gupta y col, en un metaanálisis concluyen que un grosor endometrial < 5 mm descarta patología endometrial con buena certeza, en posmenopáusicas.

La hidrosonografía es una técnica (descrita por Byeth y col, en 1989) destinada a obtener una precisa visualización de la cavidad uterina, instilándose suero fisiológico por vía transcervical, que actúa como medio de contraste para distender ambas capas endometriales, observándose mucho mejor la cavidad uterina y siendo muy útil para evaluar ciertas patologías del endometrio. Para Mihm L y col, la alta sensibilidad y alto valor predictivo negativo de la histerosonografía combinada con la biopsia endometrial hacen una técnica muy útil para la evaluación de la hemorragia uterina anormal, evitando incluso procedimientos más invasivos.

La histeroscopia es un procedimiento fácil, seguro y eficaz para la valoración intrauterina, proporcionando resultados inmediatos, pudiéndose realizar biopsias dirigidas de lesiones sospechosas focales y resolver directamente algunos trastornos), siendo considerada como la prueba gold standard para diagnósticos de patología intrauterina. Ceci y col confirmaron que la histeroscopia es un procedimiento diagnóstico muy importante, pero las biopsias dirigidas deben siempre ser realizadas para confirmar diagnósticos basados en las imágenes endoscópicas.

Considerando la importancia clínica de la hiperplasia endometrial como patología precursora del cáncer de endometrio, se planteó detectar en nuestras pacientes cuáles son los criterios clínicos de riesgo asociados significativamente y cuáles son los procedimientos diagnósticos de mayor utilidad para el diagnóstico precoz de lesiones hiperplásicas endometriales, cuando se las comparó con pacientes que no presentaron endometrio con hiperplasia.

La eficacia del SIU-LNG para tratar la hiperplasia endometrial es aún incierta. Pequeños estudios prospectivos y un ensayo controlado aleatorizado han demostrado que el dispositivo es una alternativa eficaz y segura en el tratamiento de mujeres peri o posmenopáusicas con hiperplasia endometrial sin atipia. En presencia de esta última, el sistema es menos efectivo para conseguir la regresión del proceso, si bien su validez no es menor que la de las progesteronas orales. Aunque la histerectomía es el mejor tratamiento del cáncer endometrial temprano, las progesteronas se utilizan en ocasiones para abordar la hiperplasia endometrial con atipia o el citado cáncer en mujeres que desean preservar la fertilidad en el futuro. Pequeños estudios de pacientes seleccionadas indican que la progesterona intrauterina en candidatas de alto riesgo quirúrgico con cáncer endometrial es una posible opción terapéutica.

Las progestinas orales se han usado como tratamiento conservador (no quirúrgico) en pacientes jóvenes con hiperplasia endometrial atípica. Sin embargo, las progestinas orales se asocian con efectos secundarios que pueden limitar la eficacia general. Se piensa que el sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (DIU-LNG) reduce el riesgo de hiperplasia endometrial porque ralentiza el engrosamiento del revestimiento del útero, y los estudios informaron que puede ser un tratamiento conservador apropiado para la hiperplasia atípica. De este modo, es importante determinar la eficacia y la seguridad del DIU-LNG en el tratamiento de la hiperplasia endometrial atípica.

Entre los progestágenos utilizados en el tratamiento de la hiperplasia endometrial se encuentran la dimetisterona, el megestrol y el acetato de medroxiprogesterona, los cuales han demostrado tener capacidad de hacer regresar las lesiones hiperplásicas del endometrio y lo hacen usualmente dentro de los tres meses de iniciada la terapia, el progestágeno más recomendado hoy en día para el tratamiento de las hiperplasias, es el acetato de medroxiprogesterona, el cual es un derivado sintético de la progesterona

El diagnóstico de hiperplasia simple o compleja sin atipia obliga al tratamiento hormonal y no es una indicación para la histerectomía. Estas lesiones suelen ser reversibles mediante la administración de progestágenos (un progestágeno sintético o progesterona). La clasificación de los progestágenos se recoge en la estrategia inicial suele ser la del tratamiento cíclico administrando un progestágeno durante 14 días de cada ciclo para conseguir una menstruación cíclica asociada a la interrupción de la medicación. Las mujeres premenopáusicas y sexualmente activas (incluidas las adolescentes) deben ser tratadas mediante un régimen anticonceptivo tal como el correspondiente a Depo-Provera o a los anticonceptivos orales. Las mujeres que desean quedarse embarazadas posiblemente muestren anovulación y requieran el uso de medicamentos para la inducción de la ovulación después de que se consiga la hemorragia por privación mediante un progestágeno. Son aspectos tranquilizadores la disminución del sangrado menstrual y el patrón de hemorragia ajustado cronológicamente al tratamiento cíclico.

#### Tratamiento hormonal de la neoplasia intraepitelial endometrial \*

Agente hormonal	Dosis y duración
Medroxiprogesterona acetato	10-20 mg al día, o de manera cíclica durante 12-14 días al mes
Medroxiprogesterona en forma de liberación lenta	150 mg por vía intramuscular cada 3 meses
Progesterona micronizada vaginal	100-200 mg al día, o de manera cíclica durante 12-14 días al mes
Megestrol acetato	40-200 mg al día
Dispositivo intrauterino con liberación de levonorgestrel	52 mg en el reservorio de esteroides a lo largo de 5 años

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Qué manejo conlleva a mejor evolución clínica-histopatológica en el tratamiento del sangrado uterino anormal por hiperplasia simple sin atipias?

## JUSTIFICACIÓN

El sangrado uterino anormal es una condición frecuente, el cual tiene un impacto social y económico significativo; considerada como la segunda causa de consulta ginecológica, después de las infecciones cervicovaginal.

En México, de las mujeres que cursan con sangrado uterino anormal, anualmente solo 6 millones de ellas buscan atención médica. De estas pacientes del 10- 30% de las mujeres están edad fértil, 50% de las mujeres perimenopáusicas, el 20% son post menopáusicas.

Dentro de las primeras 4 etiologías del sangrado uterino anormal encontramos, miomatosis (30%), pólipos (20%), atrofia vaginal (pacientes con sangrado post menopaúsico 30%) e hiperplasia endometrial (15-20%).

Las estrategias terapéuticas no quirúrgicas en la hiperplasia endometrial tienen como objetivo prevenir la progresión de la enfermedad, así como disminuir el riesgo quirúrgico para cada paciente.

En el hospital central norte durante el periodo de enero del 2016 a marzo del 2019 acudieron a consulta de ginecología aproximadamente 1500 pacientes por sangrado uterino anormal, encontrando 556 pacientes se encontraban con diagnóstico de hiperplasia endometrial (37%).

Al ver la importancia clínica de la hiperplasia endometrial como una afección precursora del cáncer de endometrio, se propone determinar el tratamiento que tenga mayor beneficio clínico con les uso de progestinas orales (acetado de medroxiprogesterona) o de la colocación del dispositivo liberador de levonorgestrel; sin dejar de lado el tratamiento que con lleva a regresión de la enfermedad.

Dada la situación económica por la que está pasando el sistema de salud, es importante valorar el tratamiento ideal (progestinas) que se ofrece en esta patología en el Hospital Central Norte, debido al costo que con lleva para la Institución.

Costos Pemex:

CURM	Nombre Del Producto	Precio
50741	PROVERA CJA 10 TAB 10 MG	144.25
51673	MIRENA 52 MG C/DISPOSITIVO	1,730.35

*Medroxiprogesterona 10 miligramos*

Precio caja con 10 tabletas	Cantidad por mes	Duración	Total
\$144.25	3	6 meses	<b>\$2,596.50.00</b>

*Dispositivo liberador de levonorgestrel 52 miligramos*

**\$1,730.35**

Las progestinas orales se han usado como tratamiento conservador (no quirúrgico) ; sin embargo progestinas como (acetato de medroxiprogesterona) se asocian con efectos secundarios que pueden limitar la eficacia general. Se piensa que el sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG) reduce los efectos adversos por lo que podría tener mejor apego en el tratamiento de hiperplasia endometrial.

## HIPÓTESIS

El uso de dispositivo liberador de levonorgestrel presenta un 70% mayor beneficio clínico comparado con el uso de medroxiprogesterona en el tratamiento de sangrado uterino anormal secundaria a hiperplasia endometrial.

Hipótesis nula

El uso de medroxiprogesterona presenta un 70% mayor beneficio clínico comparado con el uso del dispositivo liberador de levonorgestrel en el tratamiento de sangrado uterino anormal secundaria a hiperplasia endometrial.

## OBJETIVOS

*General*

- Demostrar que el tratamiento médico con dispositivo liberador de levonorgestrel presenta mayor beneficio clínico en pacientes con sangrado uterino anormal secundario a hiperplasia endometrial simple sin atipias.

## Específicos

- Reconocer la importancia del tratamiento oportuno en pacientes con sangrado uterino anormal secundaria a hiperplasia simple sin atipias
- Determinar la incidencia de mujeres derechohabientes al Hospital Central Norte con sangrado uterino anormal secundaria a hiperplasia simple sin atipias
- Ofrecer un seguimiento adecuado en pacientes con sangrado uterino anormal por hiperplasia simple sin atipias mediante citas de seguimiento clínico a los 3 meses y toma de biopsia a los 6 meses.
- Correlacionar el beneficio clínico con la toma de biopsia a los 6 meses de iniciado el tratamiento.
- Evaluar los beneficios clínicos del tratamiento con dispositivo de levonorgestrel.
- Evaluar los beneficios clínicos del tratamiento de la medroxiprogesterona.
- Reconocer los principales efectos adversos con el uso de progestinas.
- Demostrar que el tratamiento adecuado mejore costos institucionales.
- En caso de realizar el presente estudio, al término del mismo poder ofrecer un algoritmo en el tratamiento de pacientes con sangrado uterino anormal por hiperplasia simple sin atipias, determinando el mejor tratamiento costo-efectivo.

## UNIVERSO DE TRABAJO

Pacientes con sangrado uterino anormal que se han diagnosticado con hiperplasia endometrial simple sin atipias tratadas con medroxiprogesterona o dispositivo de levonorgestrel, con seguimiento clínico trimestral y posteriormente con toma de biopsia semestral en el Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos en el periodo comprendido desde Enero 2016 a Marzo 2019.

## TAMAÑO DE LA MUESTRA

Mujeres con sangrado uterino anormal secundario a hiperplasia simple sin atipias en tratamiento con DIU levonorgestrel o medroxiprogesterona  
Cálculo del tamaño de la muestra

$$n = \frac{N \times Z_a^2 \times p \times q}{d^2 \times (N - 1) + Z_a^2 \times p \times q}$$

Población total: 556

Nivel de confianza: 95%

**Tamaño de la muestra 202**

En donde, N = tamaño de la población Z = nivel de confianza, P = probabilidad de éxito, o proporción esperada Q = probabilidad de fracaso D = precisión (Error máximo admisible en términos de proporción).

## **CRITERIOS.**

### *Criterios de inclusión*

- Pacientes de 18-69 años de edad con sangrado uterino anormal.
- Diagnóstico histológico de hiperplasia simple sin atipias.
- Tratamiento con medroxiprogesterona o levonorgestrel.
- Biopsia de seguimiento a los 6 meses.
- Seguimiento clínico a los 3 meses.

### *Criterios de exclusión*

- Sin tratamiento para hiperplasia endometrial.
- Que reciban tratamiento con otra progestina que no sea medroxiprogesterona o dispositivo de levonorgestrel.
- Que no cuenten con control con toma de biopsia a los 6 meses.
- Presenten diagnóstico de hiperplasia compleja con o sin atipias.
- Presenten diagnóstico de hiperplasia simple con atipias.
- Que desee tratamiento quirúrgico.
- Cuenten con otro diagnóstico etiológico para el sangrado uterino anormal (ej pólipo, atrofia vaginal, miomatosis).
- Con diagnóstico histopatológico de cáncer.
- Que tengan contraindicación absoluta para uso de hormonales.  
**Medroxiprogesterona:** Sangrado genital anormal no diagnosticado por etiología; cáncer de mama conocido, sospechado o con antecedentes; neoplasia dependiente de estrógeno o progesterona conocida o sospechada; trombosis venosa profunda activa; enfermedad tromboembólica arterial activa (por ejemplo, accidente cerebrovascular e infarto al miocardio); reacción anafiláctica conocida o angioedema; insuficiencia o enfermedad hepática conocida; embarazo conocido o sospechado).

**DIU LNG** Embarazo o sospecha del mismo; tumores dependientes de progestágenos, ej. cáncer de mama; enfermedad inflamatoria pélvica actual o recurrente; cervicitis; infección del tracto genital inferior; endometritis postparto; aborto séptico en los últimos tres meses; situaciones en las que exista una mayor sensibilidad a contraer infecciones; displasia cervical; tumor maligno uterino o cervical; hemorragias uterinas anormales no diagnosticadas; anomalías uterinas congénitas o adquiridas, incluyendo miomas si estos deforman la cavidad uterina; enfermedad hepática aguda o tumor hepático; hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

### *Criterios De Eliminación*

- Retiro de dispositivo de levonorgestrel antes de los 6 meses.
- Suspender medroxiprogesterona antes de los 6 meses.
- Que no acudan a citas de seguimiento en la consulta de ginecología.

## **TIPO DE ESTUDIO.**

Es un estudio observacional, comparativo, transversal, retrospectivo

### *Diseño del análisis estadístico*

- Revisión en expediente electrónico
  - Identificar a pacientes con sangrado uterino anormal
  - Contar con estudio histopatológico de hiperplasia simple sin atipias
  - Pacientes con tratamiento (dispositivo o medroxiprogesterona)
  - Biopsia de control a los 6 meses post tratamiento para valorar eficacia de cada tratamiento
- Recopilar datos en Tabla de Excel
- Se codificarán y utilizará el programa SPSS para el procesamiento de los datos, estadística y presentación de los resultados que se presentarán en cuadros.

<b>CRONOGRAMA</b>					
	<b>MARZO</b>	<b>ABRIL</b>	<b>MAYO</b>	<b>JUNIO</b>	
RECOLECCION DE DATOS Y REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA					
PROCESAMIENTO DE DATOS					
ANÁLISIS ESTADÍSTICO					
INTERPRETACIÓN DE DATOS OBTENIDOS					
PRESENTACIÓN DE RESULTADOS					

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

- *Declaración de Helsinki:*

Promover y velar por la salud de las personas. Los conocimientos y la consciencia del médico han de subordinarse al cumplir de ese deber.

El médico puede combinar la investigación médica con la atención médica, solo en la medida en que tal investigación acredite un justificado valor potencial preventivo, diagnóstico terapéutico.

Cuando la investigación médica combina a atención, las normas adicionales se aplican para proteger a los pacientes que participan en la investigación,

Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de todo procedimiento nuevo deben ser evaluados mediante su comparación con los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos.

- *Código de Nuremberg:*

Código Internacional de Ética para la investigación en seres humanos. De esta forma se inicia formalmente a la ética de la investigación en seres humanos, orientada a impedir toda repetición, por parte de los médicos y los investigadores en general, de violaciones a los derechos y al bienestar de las personas.

El sujeto de experimentación debe dar un consentimiento voluntario debe conservar su libertad poder de auto conservación permanentemente.

El experimento debe ser necesario, preparado correctamente, con riesgos muy bajos de producir daño, invalidez o muerte.

El investigador debe ser calificado, para no producir daño y poder suspender el experimento en caso de peligro.

## VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADOR	ESCALA DE MEDICIÓN
<b>Edad</b>  <b>Variable independiente</b>  Cuantitativa Continua	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo.	Número de años cumplidos al momento del estudio.	Número de años cumplidos al momento del estudio.	18-30 31-40 41-50 51-60 61 a 69
<b>Eficacia</b>  <b>Variable dependiente</b>  Cualitativa Nominal	Capacidad para producir el efecto deseado o de ir bien para determinada cosa.	Capacidad del medicamento para regresión de la enfermedad	Histopatológica: Hiperplasia simple sin atipias Hiperplasia compleja con o sin atipias	Regresión Persistencia Progresión
<b>Regresión de la enfermedad</b>  <b>Variable dependiente</b>  Cualitativa Nominal	Desaparición de toda evidencia clínica de la enfermedad.	Cambio histopatológico a: endometrio secretor o proliferativo después de recibir tratamiento con progestinas	Endometrio proliferativo Endometrio secretor	Si No
<b>Persistencia de la enfermedad</b>  <b>Variable dependiente</b>  Cualitativa Nominal	Presencia de la misma enfermedad a pesar de tratamiento ofrecido	Continuar con mismo diagnóstico histopatológico (hiperplasia simple sin atipias)	Hiperplasia simple sin atipias	Si No

<p><b>Progresión de la enfermedad</b></p> <p><b>Variable dependiente</b></p> <p>Cualitativa Nominal</p>	<p>Enfermedad que, transcurrido un período de tiempo definido, han empeorado a pesar de tratamiento ofrecido</p>	<p>Cambios histopatológicos a hiperplasia compleja con o sin atipias</p>	<p>Hiperplasia compleja con o sin atipias</p>	<p>Si No</p>
<p><b>Sangrado uterino anormal</b></p> <p><b>Variable independiente</b></p> <p>Cualitativa nominal</p>	<p>Es la alteración en la del ciclo menstrual normal. Puede que se deba a cambios en la regularidad, la frecuencia del ciclo, la duración o el volumen de sangrado menstrual.</p>	<p>Sangrado anormal (alteraciones en volumen, frecuencia y duración) que se presenta en pacientes de 20-69 años</p>	<p>Malignidad o hiperplasia</p>	<p>Si No</p>
<p><b>Hiperplasia simple sin atipias</b></p> <p><b>Variable independiente</b></p> <p>Cualitativa nominal</p>	<p>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</p>	<p>Riesgo de progresión a cáncer hasta el 3% de los casos</p>	<p>Reporte histopatológico</p>	<p>Presente Ausente.</p>

<p><b>Tratamiento médico</b></p> <p><b>Variable dependiente</b></p> <p>Cualitativa nominal</p>	<p>Es un conjunto de medios que se utilizan para aliviar o curar una enfermedad, llegar a la esencia de aquello que se desconoce o transformar algo.</p>	<p>Tratamiento ofrecido:</p> <p>Medroxiprogesterona 10 miligramos al día vía oral por 6 meses sin suspender 18 cajas</p> <p>Levonorgestrel 52 miligramos, con liberación de 20 microgramos al día</p>	<p>Acetato de medroxiprogesterona</p> <p>DIU levonorgestrel</p>	<p>Medroxiprogesterona tabletas de 10 miligramos</p> <p>DIU LNG pieza</p>
<p><b>Beneficio clínico</b></p> <p><b>Variable dependiente</b></p> <p>Cualitativa Nominal</p>	<p>Suma de las respuestas objetivas (completas y parciales)</p>	<p>Evolución clínica que presenta la paciente presente mediante un adecuado apego, efectos adversos menores al 10% y disminución del sangrado o amenorrea</p>	<p>Que incluya todos los criterios</p> <p>Apego al tratamiento 100%</p> <p>Efectos adversos &lt;10%</p> <p>Respuesta clínica al tratamiento: amenorrea o disminución de sangrado</p>	<p>Si No</p>
<p><b>Apego al tratamiento</b></p> <p><b>Variable dependiente</b></p> <p>Cualitativa Nominal</p>	<p>Cumplimiento del tratamiento mediante la toma del medicamento de acuerdo con la dosificación del programa prescrito.</p>	<p>Uso de progestinas en el periodo sugerido (6 meses) vía oral o intrauterino respectivamente</p>	<p>Uso de medroxiprogesterona vía oral por 6 meses</p> <p>Uso de DIU LNG colocado vía intrauterina por 6 meses</p>	<p>Si 100% No</p>

<b>Efecto adverso</b>  <b>Variable dependiente</b>  Cualitativa Nominal	Cualquier respuesta a un fármaco que es nociva, no intencionada y que se produce a dosis habituales para la profilaxis, diagnóstico, o tratamiento	Reacción que se presentara secundario a la ingesta de medroxiprogesterona a o aplicación de DIU LNG	Cefalea Nausea Mastalgia Vomito Diarrea Spotting o sangrado abundante	<10% 11-19% >20%
<b>Respuesta clínica al tratamiento</b>  <b>Variable independiente</b>  Cualitativa nominal	Evaluación clínica que se realiza a la paciente para observar el avance que ha presentado con el tratamiento	Evaluación que se realiza a los 3 meses de iniciado el tratamiento mediante interrogatorio de sangrado transvaginal.	Ausencia del sangrado Disminución del sangrado Manchados intermenstruales	Amenorrea Disminución del sangrado menstrual Spotting
<b>Amenorrea</b>  <b>Variable independiente</b>  Cualitativa nominal	Ausencia de la menstruación por más de 90 días	Ausencia de menstruación deseado a su evaluación de 3 meses iniciado el tratamiento	Sin menstruación	Presente Ausente
<b>Sangrado menstrual escaso</b>  <b>Variable independiente</b>  Cualitativa nominal	Disminución del sangrado menstrual	Efecto que podría presentarse en su evaluación clínica de 3 meses iniciado el tratamiento	Manchado que presentara durante los 6 meses de tratamiento	Presente Ausente
<b>Spotting</b>  <b>Variable independiente</b>  Cualitativa nominal	Pérdidas mínimas tipo goteo entre dos menstruaciones	Machado que se presentara una vez que se inicia tratamiento	Manchado que presentara durante los 6 meses de tratamiento	Presente o ausente

## RESULTADOS

Esto contabiliza la cantidad de personas en cada grupo dependiendo el tratamiento que siguieron.

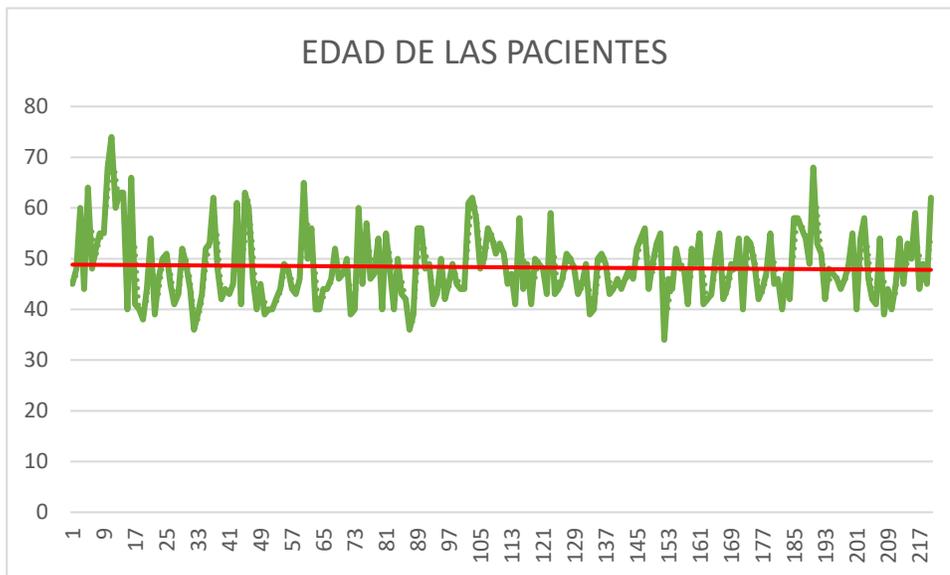
MDPG	DIU LNG
108	112

*Edad De Las Pacientes*

PROMEDIO	MODA
48.30	44

Esto significa que la edad promedio de las pacientes es de 48 años aproximadamente, y la edad más frecuente en las pacientes de 44 años.

Gráficamente se puede observar la edad de las pacientes y además la línea roja nos indica el promedio.



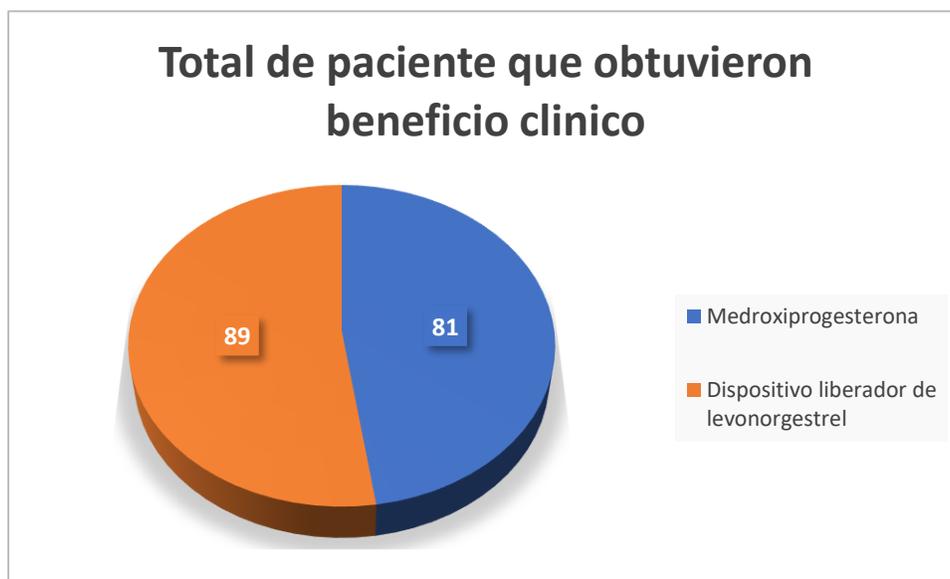
La siguiente tabla muestra la cantidad de pacientes en un intervalo de edad.

31-40 años	41-50 años	51-60 años	61-70 años	Mas de 70 años
26	125	55	13	1

*Beneficio clínico obtenido*

Del total de pacientes 220, 81 pacientes fueron con Medroxiprogesterona y 89 con DIU levonorgestrel, mientras que se excluyeron 50 pacientes:

Medroxiprogesterona	Dispositivo liberador de levonorgestrel
81(47.64%)	89 (52.35%)



*Principales efectos adversos que se presentaron.*

En la siguiente tabla se concentra la información de las pacientes y los efectos adversos que presentaron según el tratamiento al que se sometieron, para ello considerando que la muestra total fue de 220 pacientes.

EFECTO ADVERSO	MDPG	DIU LNG
<b>Ninguno</b>	85 (38.6364%)	86 (39.0909%)
<b>Manchados abundantes, mastalgia, cefalea</b>	0	2 (0.9091%)
<b>Nausea,mastalgia</b>	4 (1.8182%)	1 (0.4545%)
<b>Nausea</b>	2 (0.9091%)	0
<b>Spotting</b>	6 (2.7273%)	8 (3.636364%)
<b>Nausea,mastalgia,spotting</b>	3 (1.3636%)	0

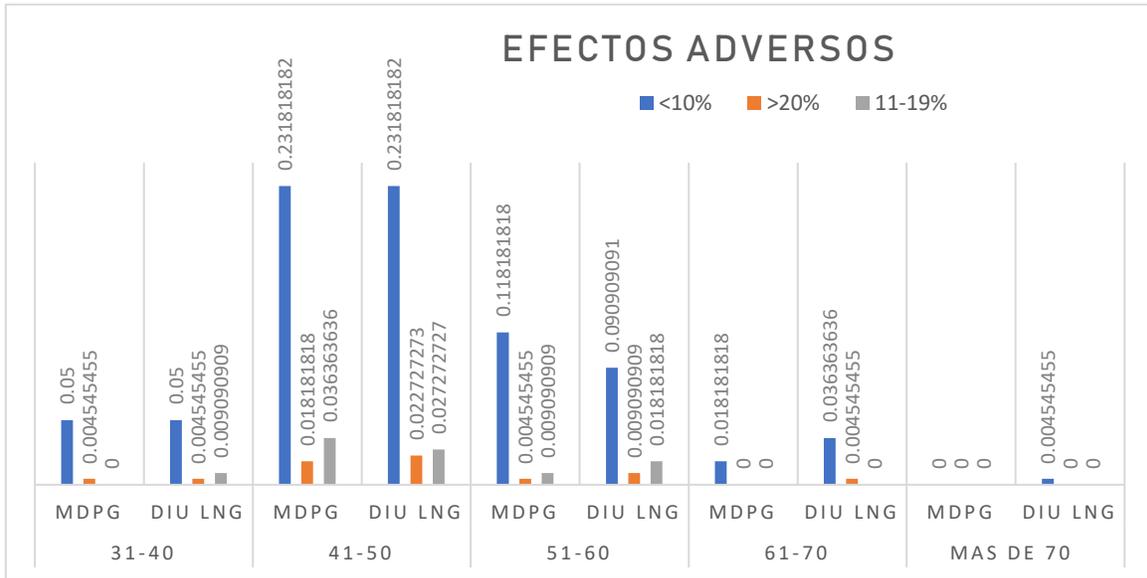
<b>Spotting, manchados abundantes</b>	0	1 (0.4545%)
<b>Spotting, mastalgia</b>	2 (0.9091%)	8 (3.636364%)
<b>Spotting,vomito,mastalgia</b>	1 (0.4545%)	0
<b>Spotting, diarrea, mastalgia</b>	1 (0.4545%)	0
<b>Sangrado abundante</b>	1 (0.4545%)	0
<b>Spotting, sangrado abundante</b>	0	1 (0.4545%)
<b>Nausea, spotting</b>	1 (0.4545%)	0
<b>Nausea, diarrea</b>	1 (0.4545%)	0
<b>Nausea, mastalgia, vomito</b>	1 (0.4545%)	0
<b>Mastalgia, diarrea</b>	0	5 (2.2727%)

En este caso podemos observar que los principales efectos adversos que se presentaron son spotting con un 6.36% (n=14) spotting y mastalgia con 4.54% (n=10) y nausea y mastalgia con un 2.72% (n=5) sin embargo ni siquiera presentan al menos el 10% de las pacientes.

Además, cabe destacar que 72.72% (n=171) no presentó ningún efecto adverso sin importar el tratamiento al que se sometieron.

<b>EFECTOS ADVERSOS</b>										
	31-40 años		41-50 años		51-60 años		61-70 años		Mas de 70 años	
	<b>MDP G</b>	<b>DIU LNG</b>	<b>MDPG</b>	<b>DIU LNG</b>	<b>MDPG</b>	<b>DIU LNG</b>	<b>MDP G</b>	<b>DIU LNG</b>	<b>MDP G</b>	<b>DIU LNG</b>
<b>&lt;10 %</b>	5.000 %	5.000 %	23.18 2%	23.18 2%	11.81 8%	9.091 %	1.818 %	3.636 %	0.000 %	0.455 %
<b>&gt;20 %</b>	0.455 %	0.455 %	1.818 %	2.273 %	0.455 %	0.909 %	0.000 %	0.455 %	0.000 %	0.000 %
<b>11-19 %</b>	0.000 %	0.909 %	3.636 %	2.727 %	0.909 %	1.818 %	0.000 %	0.000 %	0.000 %	0.000 %

En esta gráfica podemos observar los efectos adversos en porcentaje, los que muestra la tabla de arriba, que se presentaron dependiendo cada intervalo de edad.



Cabe destacar que las pacientes en el intervalo de edad de 41-50 años presentaron mayores efectos adversos.

### Seguimiento a tres meses

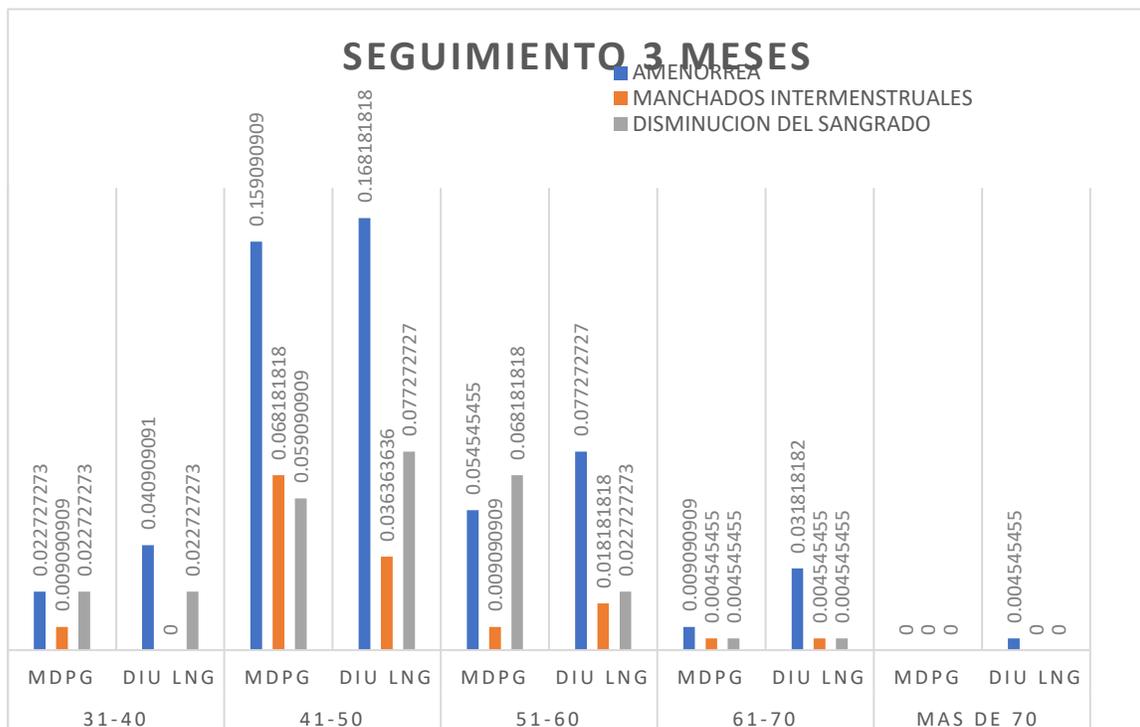
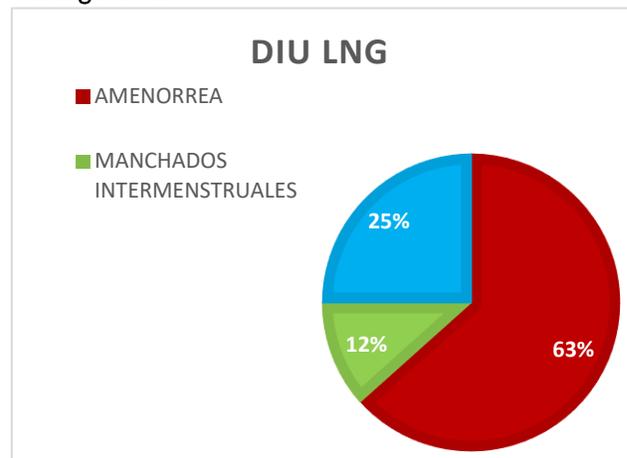
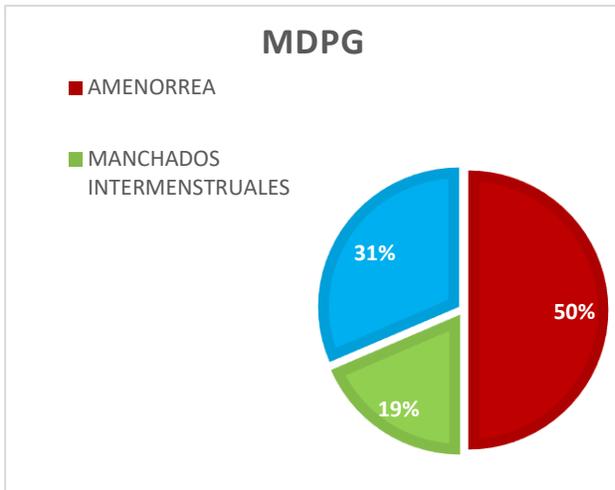
En el caso del seguimiento a los 3 meses tenemos lo siguiente

Seguimiento clínico 3 meses	MDPG	DIU LNG
<b>Amenorrea</b>	54 (24.5455%)	71 (32.27%)
<b>Manchados intermenstruales</b>	20 (9.0909%)	13 (5.9091%)
<b>Disminución del sangrado</b>	34 (15.4545%)	28 (12.72%)

En este caso podemos observar que los pacientes que se sometieron al diu levonorgestrel tuvieron mejor respuesta al tratamiento ya que 32.27% (n=71) de las pacientes presentaron amenorrea, en el caso de la disminución del sangrado se tiene que medroxiprogesterona tiene una respuesta de 15.45% (n=34) en comparación con el DIU levonorgestrel, sin embargo, la diferencia no es muy grande.

EDAD (años)										
	31-40		41-50		51-60		61-70		mas de 70	
	MDPG	DIU LNG	MDPG	DIU LNG	MDPG	DIU LNG	MDPG	DIU LNG	MDPG	DIU LNG
Amenorrea	2.273%	4.091%	15.909%	16.818%	5.455%	7.727%	0.909%	3.182%	0.000%	0.455%
Manchados intermenstruales	0.909%	0.000%	6.818%	3.636%	0.909%	1.818%	0.455%	0.455%	0.000%	0.000%
Disminución del sangrado	2.273%	2.273%	5.909%	7.727%	6.818%	2.273%	0.455%	0.455%	0.000%	0.000%

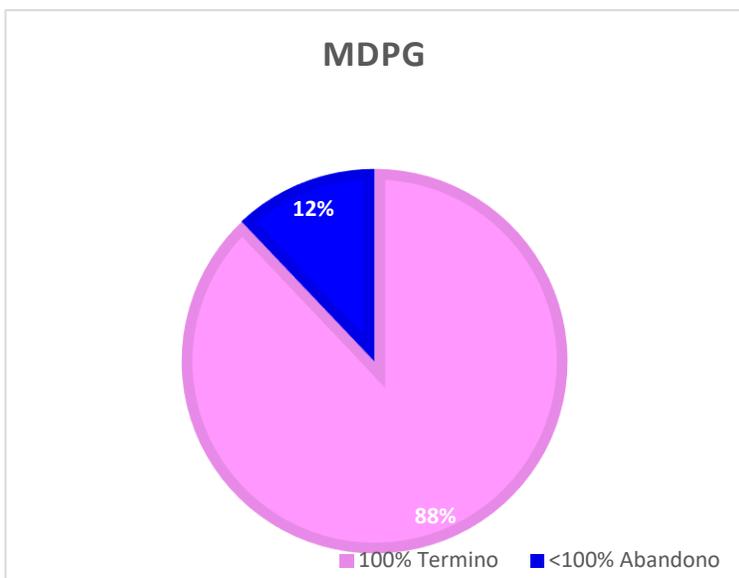
Si consideramos los intervalos de edad ya considerados anteriormente podemos encontrar lo siguiente.



*Apego al tratamiento*

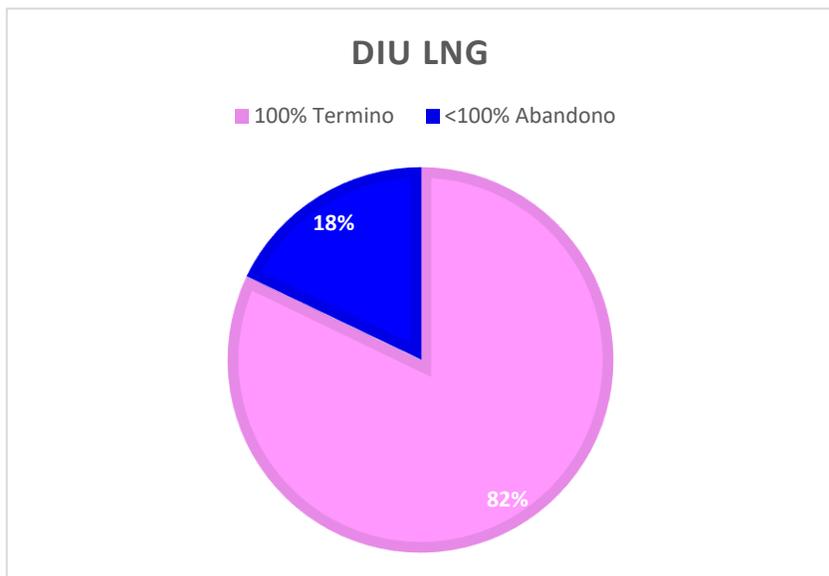
< 100%	100%
<b>33 (15%)</b>	<b>187 (85%)</b>

La siguiente gráfica nos muestra el porcentaje de pacientes que se mantuvieron en el tratamiento, esto se consideró como que se hayan mantenido el 100% del tratamiento, mientras que los que tuvieron un seguimiento del tratamiento menor al 100% se considerará como si el paciente haya abandonado el tratamiento.

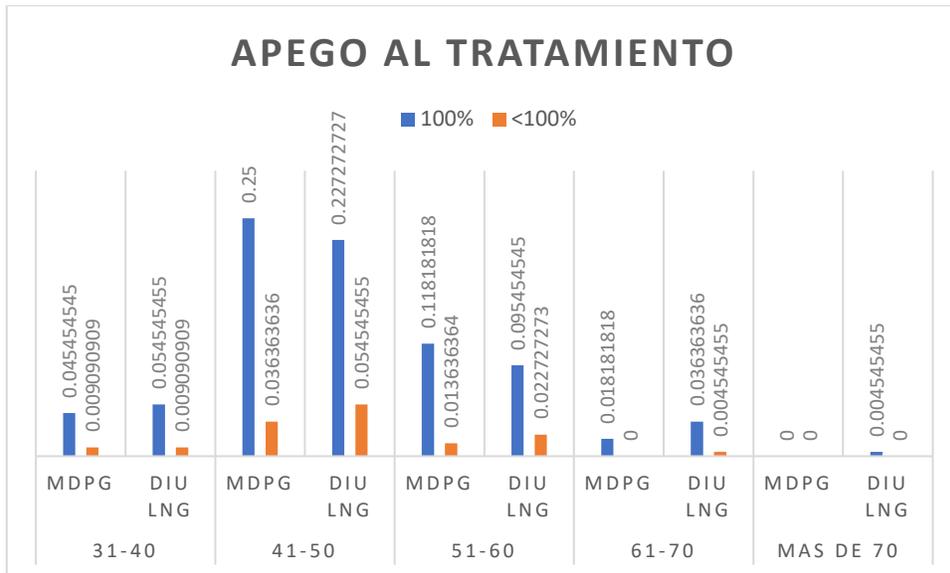


En este caso podemos ver que el 12% (n=13) de las personas que se sometieron al tratamiento con MDPG abandonó el tratamiento, mientras que el 88% (n=95) de la misma se mantuvo hasta el término del mismo.

Aquí podemos observar que el 18% (n=20) abandono el tratamiento, mientras que únicamente el 82% (n=92) se mantuvo en el mismo.



APEGO AL TRATAMIENTO										
	31-40		41-50		51-60		61-70		MAS DE 70	
	MDP G	DIU LNG	MDP G	DIU LNG	MDP G	DIU LNG	MDP G	DIU LNG	MDP G	DIU LNG
100 %	4.545 %	5.455 %	25.00 0%	22.72 7%	11.81 8%	9.545 %	1.818 %	3.636 %	0.000 %	0.455 %
<100 %	0.909 %	0.909 %	3.636 %	5.455 %	1.364 %	2.273 %	0.000 %	0.455 %	0.000 %	0.000 %



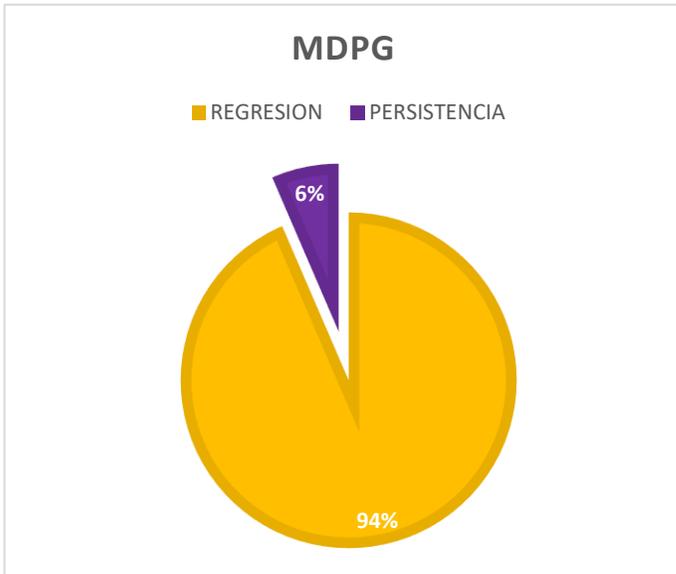
### Seguimiento 6 meses

La siguiente tabla nos indica la cantidad de pacientes sin importar el tratamiento al que se sometieron cuales fueron los que presentaron regresión o persistencia a la enfermedad.

REGRESION	PERSISTENCIA
<b>203 ( 92.27%)</b>	<b>17 ( 7.73%)</b>

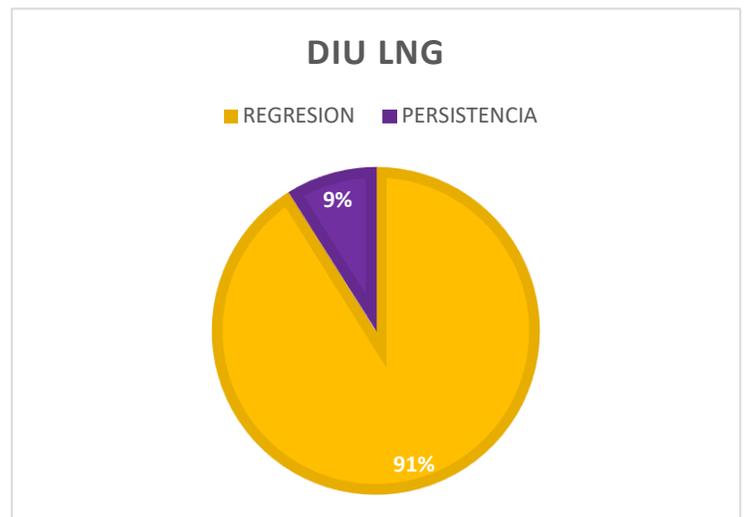
Mientras que la siguiente tabla nos indica la cantidad de pacientes por tratamiento.

	MDPG	DIU LNG
Regresión	101 (45.9091%)	102 (46.36%)
Persistencia	7 (3.18%)	10 (4.55%)



En este caso el 94% (n=101) de las personas que se sometieron al tratamiento por MDPG tuvieron regresión a su enfermedad, mientras que el restante 6%(n=7) tuvieron persistencia.

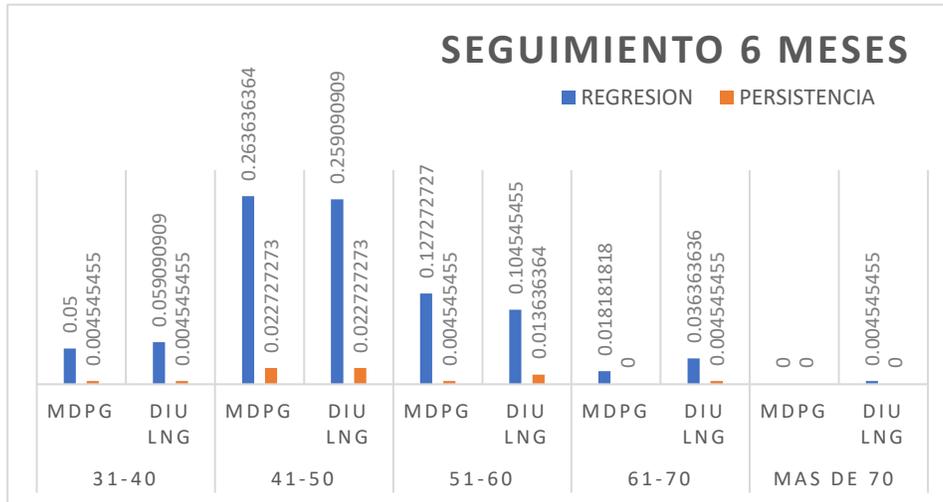
Por otro lado, el 91% (n=102) de las personas que se sometieron al tratamiento por DIU LNG tuvieron regresión a su enfermedad, mientras que el restante 9%(n=10) tuvieron persistencia.



#### Seguimiento 6 meses

	31-40		41-50		51-60		61-70		mas de 70	
	MDP G	DIU LNG	MDP G	DIU LNG	MDP G	DIU LNG	MDP G	DIU LNG	M DP G	DIU LNG
<b>Regre sión</b>	0.05	0.059 0909 1	0.263 6363 6	0.259 09090 9	0.127 2727 3	0.104 5454 5	0.018 1818 2	0.036 3636 4	0	0.004 5454 5
<b>Persis tencia</b>	0.004 5454 5	0.004 5454 5	0.022 7272 7	0.022 72727 3	0.004 5454 5	0.013 6363 6	0	0.004 5454 5	0	0

La siguiente gráfica nos muestra como es la distribución de los porcentajes del seguimiento a los 6 meses, se puede observar que a cualquier intervalo de edad la regresión de la enfermedad es mayoritaria, eso es algo importante ya que sin importar el tratamiento tomado se muestra una reacción de mejora de las pacientes con respecto a la enfermedad.



#### Reporte de patología

La tabla siguiente muestra el porcentaje de personas que presentaron HIPERPLASIA SIMPLE con respecto a la muestra total de pacientes y dependiendo de su tratamiento al cual se sometieron

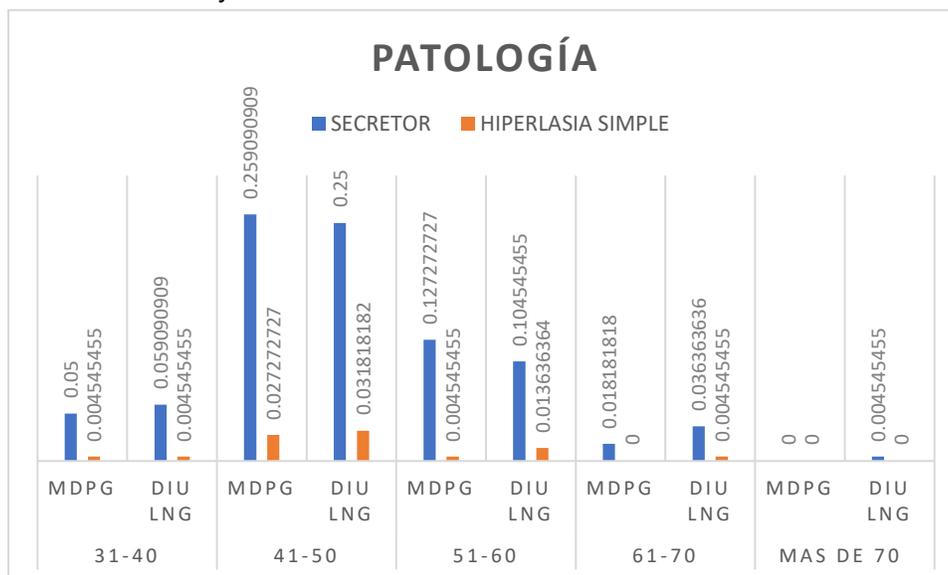
	MDPG	DIU LNG
<b>SECRETOR/PROLIFERATIVO</b>	100 (45.45%)	100 (45.45%)
<b>HIPERPLASIA SIMPLE</b>	8 (3.63%)	12 (5.54%)

Las gráficas muestran el porcentaje de personas sometidas a cada uno de los tratamientos que presentaron cada una de esas categorías.



PATOLOGÍA										
	31-40		41-50		51-60		61-70		mas de 70	
	MDP	DIU	MDP	DIU	MDP	DIU	MDP	DIU	MD	DIU
	G	LNG	G	LNG	G	LNG	G	LNG	PG	LNG
Secretor	0.05	0.059	0.259	0.25	0.127	0.104	0.018	0.036	0	0.004
		09091	09091		27273	54545	18182	36364		54545
Hiperlasia simple	0.004	0.004	0.027	0.0318	0.004	0.013	0	0.004	0	0
	54545	54545	27273	18182	54545	63636		54545		

En la siguiente gráfica se muestran los porcentajes de la tabla de arriba, consideremos notar que la presencia de SECRETOR predomina a cualquier edad y sin importar el tratamiento al cual se hayan sometido.



## DISCUSIÓN

La hiperplasia endometrial es una proliferación de glándulas endometriales de tamaño y forma irregular, con aumento de la razón glándula/estroma, que se desarrolla a consecuencia de una excesiva exposición a los estrógenos, sin que exista oposición a su efecto proliferativo, o bien por la presencia de factores genéticos.

Esta patología se puede presentar en edad reproductiva y estado post menopáusico tendiendo como incidencia entre los 48 a 54 años.

El tratamiento va encaminado hacia la estirpe histológica y paridad de la paciente, teniendo así que la hiperplasia endometrial sin atipias puede ser tratada con progestinas, de las cuales la más aceptada es el acetato de medroxiprogesterona (MDPG), también contamos con el dispositivo liberador de levonorgestrel, ambos han demostrado buena eficacia en el tratamiento de dicha patología, sin embargo el presente estudio realizo de manera comparativa el beneficio clínico que presentan las pacientes con diagnóstico de hiperplasia sin atipias tratadas con progestinas vía oral (acetato de Medroxiprogesterona de 10 miligramos) versus dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel.

Teniendo así una población total de 220 pacientes de las cuales: 108 pacientes (49% del total) usaron acetato de Medroxiprogesterona y 112 (51%) dispositivo liberador de levonorgestrel. En cuanto a las edades, la edad promedio de las pacientes es de 48 años aproximadamente, y la edad más frecuente en las pacientes de 44 años coincidiendo con la incidencia que nos marca la literatura.

Para poder determinar el beneficio clínico que tuvieron estas pacientes fue necesario que cumplieran con los siguientes 3 criterios: apego al tratamiento 100%, efectos adversos <10%, respuesta clínica al tratamiento: amenorrea o disminución de sangrado, obteniendo que, de todas las pacientes únicamente 77.27% (n=170) obtuvieron beneficio clínico considerando todas las características.

En este caso podemos encontrar que el beneficio clínico por cada uno de los tratamientos es de un total de 170 pacientes (100%); teniendo así que el uso con Medroxiprogesterona fue de 81 pacientes correspondiente al 47.64% y con el dispositivo liberador de levonorgestrel 89 pacientes correspondiente a 52.35% del total de pacientes) que obtuvieron beneficio clínico, excluyendo a 50 pacientes.

En cuanto a los efectos adversos podemos observar que los principales efectos adversos que se presentaron son spotting con un 6.36% (n=14) spotting y mastalgia con 4.54% (n=10) y náusea y mastalgia con un 2.72% (n=5) sin embargo ni siquiera representan el 10% de las pacientes tratadas. Cabe destacar que 72.72% (n=171) no presentó ningún efecto adverso sin importar el tratamiento al que se sometieron. Además que las pacientes en el intervalo de edad de 41-50 años presentaron mayores efectos adversos.

Del seguimiento a los 3 meses, 54 pacientes que usaron medroxiprogesterona presentaron amenorrea correspondiente al 24.54% del total de las pacientes, en comparación con el dispositivo de levonorgestrel que fueron 71 pacientes correspondientes al 32.27%, el segundo lugar se ocupó por disminución del sangrado teniendo un total del 28% del total de las pacientes, un menor porcentaje de las pacientes presento manchados intermenstruales. Obteniendo así que el mayor porcentaje que mostro mejoría en el sagrado menstrual fueron las pacientes que utilizaron el dispositivo liberador de levonorgestrel.

En cuanto al apego al tratamiento tenemos que el 85% de las pacientes obtuvieron un apego al tratamiento al 100%. El 88% de las pacientes que usaron medroxiprogesterona obtuvieron buen apego al tratamiento, en comparación a las pacientes que usaron dispositivo liberador de levonorgestrel solo el 82% mostraron apego al 100%, demostrando así que abandonan el tratamiento con DIU levonorgestrel en un 6% más comparado con el tratamiento vía oral (uso de medroxiprogesterona).

Dentro del seguimiento que se les dio a las pacientes dentro de los primeros 6 meses con toma de biopsia se observó que el 92.27% de las pacientes presentaron regresión de la enfermedad independientemente del tratamiento que se tomó y aunque la diferencia fue poca, se observó un 3% mayor beneficio con medroxiprogesterona (94%). Encontrando que el reporte de patología fue endometrio secretor/proliferativo en la mayoría de las pacientes (90.9%) y solo un 9.1% persistieron con hiperplasia endometrial.

#### *Prueba de Hipótesis.*

En este caso queremos probar la hipótesis nula: “EL uso de medroxiprogesterona presenta un 70% mayor beneficio clínico comparado con el DIU levonorgestrel”

Para ello se utilizó la estadística de la ji-cuadrada para bondad de ajuste, con un nivel de significancia de 0.05, que es lo mismo que IC (Intervalo de confianza) del 95%. Lo resultados concluyen con un p-value < 0.05 el rechazo de la hipótesis nula, es decir “el uso de medroxiprogesterona no presenta un 70% mayor beneficio clínico comparado con el DIU levonorgestrel”

	MDPG	DIU LNG	p-value
<b>BENEFICIO CLÍNICO</b>	81	89	2.019E-10

Cabe aclarar que el hecho de que no presente un nivel mayor al 70% es que puede presentar un beneficio del 60% o de algún otro porcentaje, el hecho de rechazar la hipótesis no nos garantiza que el DIU levonorgestrel tendrá un 70% mayor de beneficio clínico.

Hagamos ahora la siguiente prueba de hipótesis: “El uso de medroxiprogesterona presenta 50% de beneficio clínico comparado con el DIU levonorgestrel”, esta prueba lo será para ver si en realidad el beneficio clínico se presenta con mayor frecuencia con las pacientes que usaron el tratamiento de medroxiprogesterona o el tratamiento del DIU levonorgestrel.

Utilizando la misma estadística que la prueba anterior llegamos a los siguientes resultados.

	MDPG	DIU LNG	p-value
BENEFICIO CLÍNICO	81	89	0.5394981197

Como el  $p\text{-value} > 0.05$  aceptamos la hipótesis, con ello podemos concluir que el beneficio clínico de medroxiprogesterona y DIU levonorgestrel es el mismo.

Si consideramos ahora la población que tiene regresión y persistencia de la enfermedad, hagamos la misma prueba de hipótesis considerando que el beneficio clínico únicamente se verá reflejado si es que la enfermedad tuvo regresión o persistencia.

Probando la hipótesis Nula: *“El uso del medroxiprogesterona presenta 50% de regresión de la enfermedad comparado con el DIU levonorgestrel”*

Con la prueba de la ji- cuadrada para bondad de ajuste con un nivel de significancia de 0.05, y un p-value de 0.5394  $> 0.05$  aceptamos la Hipótesis nula, es decir el uso de medroxiprogesterona representa un 50% de las pacientes que cumplen con esas características (beneficio clínico), en otras palabras tanto el tratamiento de acetato de medroxiprogesterona y DIU levonorgestrel son a grandes rasgos igualmente beneficiosos.

## CONCLUSIONES

El presente trabajo realizo un estudio comparativo en el tratamiento médico para hiperplasia simple sin atipias durante el periodo de Enero 2016 a Marzo 2019, mediante la variable beneficio clínico el cual incluye 3 criterios establecidos (apego al tratamiento 100%, efectos adversos <10%, respuesta clínica al tratamiento: amenorrea o disminución de sangrado).

Dentro del estudios encontramos que un mayor porcentaje de pacientes opto por el tratamiento con dispositivo liberador de levonorgestrel. Sin embargo, solo el 77% del total de muestra obtuvo un beneficio clínico, encontrando una diferencia de 5% más en pacientes que usaron dispositivo liberador de levonorgestrel en comparación a progestina vía oral.

En cuanto a los efectos adversos podemos concluir que el 72% de las pacientes no mostro ningún efecto adverso independientemente del tratamiento que se dio, siendo las pacientes con mayor efecto adverso presentados entre 41-50 años de edad.

Dentro del seguimiento clínico a los 3 meses encontramos mayor beneficio con el uso de levonorgestrel en comparación con el acetato de medroxiprogesterona por su efecto de amenorrea y disminución del sangrado. Por otro lado, el apego al tratamiento fue mejor con medroxiprogesterona en un 6% más comparado con el DIU levonorgestrel. Se observo que en el seguimiento que se les dio a las pacientes dentro de los primeros 6 meses con toma de biopsia el 92.27% de las pacientes presentaron regresión de la enfermedad independientemente del tratamiento que se tomó, sin encontrar diferencia significativa entre ambos tratamientos.

Dentro de nuestra hipótesis "El uso de dispositivo liberador de levonorgestrel presenta un 70% mayor beneficio clínico comparado con el uso de medroxiprogesterona en el tratamiento de sangrado uterino anormal secundaria a hiperplasia endometrial" podemos concluir que las mejoras de las pacientes están latentes en ambos tratamientos, por lo que el beneficio clínico es igual en cualquiera de los dos casos.

Al encontrar que el beneficio clínico es similar en ambos tratamientos, es importante determinar que como objetivo secundario de estudios valoramos el aspecto económico, teniendo así que el precio del dispositivo de levonorgestrel es menor comparado con el uso de medroxiprogesterona.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Hatem Abu Hashim, MD, MRCOG, PhD; Essam Ghayaty, MD; Mohamed El Rakhawy, MD, Levonorgestrel-releasing intrauterine system vs oral progestins for non-atypical endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis of randomized trials, American Journal of Obstetrics, October 2015.
2. Gianfranco Scarselli, M.D. Levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) as an effective treatment option for endometrial hyperplasia: a 15-year follow-up study, 2011;95:420–2. by American Society for Reproductive Medicine.
3. Ioannis D. Gallos, MBBS; Manjeet Shehmar, MRCOG; Shakila Thangaratinam, Oral progestogens vs levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis, American Journal of Obstetrics, December 2010.
4. Michele Morelli, Annalisa Di Cello, Roberta Venturella, Efficacy of the levonorgestrel intrauterine system (LNG-IUS) in the prevention of the atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer: retrospective data from selected obese menopausal symptomatic women, Gynecological Endocrinology, November 2013
5. Diagnóstico y Tratamiento del Sangrado Uterino anormal de origen no anatómico. México: Secretaría de Salud; 26 de marzo de 2015.
6. Maryam Rezvani y Thomas C. Winter. (2018). Ecografía en obstetricia y ginecología. España: Elsevier .27, 835-845
7. Committee on Gynecologic Practice, Society of Gynecologic Oncology : Endometrial intraepithelial neoplasia. ACOG Committee Opinion No. 631. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol 2015; 125: pp. 1272-1278.
8. Emons G., Beckmann M.W., Schmidt D., et. al.: Uterus commission of the Gynecological Oncology Working Group (AGO). New WHO classification of endometrial hyperplasias. Geburtshilfe Frauenheilkd 2015; 75: pp. 135-136.
9. Blake Gilks. (2018). Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Eleventh Edition: 33, 1294-1355.
10. Sarah Liegl MD. (2016-06-01). Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System vs. Oral Progestins for Treatment of Endometrial Hyperplasia. American Family Physician, Volumen 93, Número 11, , Páginas 948-949.
11. Abu Hashim H, Zayed A, Ghayaty E, and El Rakhawy M: LNG-IUS treatment of non-atypical endometrial hyperplasia in perimenopausal women: a randomized controlled trial. J Gynecol Oncol 2013; 24: pp. 128-134
12. Dolapcioglu K, Boz A, and Baloglu A: The efficacy of intrauterine versus oral progestin for the treatment of endometrial hyperplasia. A

- prospective randomized comparative study. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2016; 40: pp. 122-126
13. Orbo A, Vereide A, Arnes M, Pettersen I, and Straume B: Levonorgestrel-impregnated intrauterine device as treatment for endometrial hyperplasia: a national multicentre randomised trial. *BJOG* 2018; 121: pp. 477-486
  14. Méndez García M, Torres Hernández R, LLanes Vivó A, Rodríguez Hernández V. Hiperplasia endometrial. *Revista de Ciencias Médicas La Habana* 2011;17(2).
  15. García Ayala E, Cárdenas Mastrascusa L, Sandoval Martínez D, Mayorga Anaya H. Hiperplasia endometrial. *Análisis de serie de casos diagnosticados en biopsia endometrial. Rev Chil Obstet Ginecol* 2014;75(3):146-52.
  16. Gao WL, Zhang LP, Feng LM. Comparative study of transvaginal ultrasonographic and diagnostic hysteroscopic findings in postmenopausal breast cancer patients treated with tamoxifen. *Chin Med J. (Engl)*. 2015, Aug;124(15):2335-9.
  17. Emons G., Beckmann M.W., Schmidt D., et. al.: Uterus commission of the Gynecological Oncology Working Group (AGO). New WHO classification of endometrial hyperplasias. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2015; 75: pp. 135-136.
  18. Committee on Gynecologic Practice, Society of Gynecologic Oncology : Endometrial intraepithelial neoplasia. ACOG Committee Opinion No. 631. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2015; 125: pp. 1272-1278.
  19. Buttini M.J., Jordan S.J., Webb P.M.: The effect of the levonorgestrel releasing intrauterine system on endometrial hyperplasia: an Australian study and systematic review. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2009; 49: pp. 316.
  20. Cade T.J., Quinn M.A., Rome R.M., et. al.: Progestogen treatment options for early endometrial cancer. *BJOG* Apr 12. Epub 2010
  21. El Behery M.M., Saleh H.S., Ibrahiem M.A., et. al.: Levonorgestrel-releasing intrauterine device versus dydrogesterone for management of endometrial hyperplasia without atypia. *Reprod Sci* 2015; 22: pp. 329-334
  22. Gallos I.D., Ganesan R., Gupta J.K.: Prediction of regression and relapse of endometrial hyperplasia with conservative therapy. *Obstet Gynecol* 2013; 121: pp. 1165-1171.
  23. Orbo A., Vereide A.B., Arnes M., et. al.: Levonorgestrel-impregnated intrauterine device as treatment for endometrial hyperplasia: a national multicenter randomized trial. *BJOG* 2014; 121: pp. 477-486.
  24. Woodruff D.J., Pickar J.H.: Incidence of endometrial hyperplasia in postmenopausal women taking conjugated estrogens (Premarin) with medroxyprogesterones or conjugated estrogens alone. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 170: pp. 1213.
  25. Steiner AZ, Xiang M, Mack WJ, et al. Unopposed estradiol therapy in postmenopausal women: results from two randomized trials. *Obstet Gynecol*. 2007;109:581.
  26. 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. Am J Obstet Gynecol. 2015;213:469
27. American College of Obstetricians and Gynecologists. Management of abnormal uterine bleeding associated with ovulatory dysfunction. Practice Bulletin No. 136. Obstet Gynecol. 2013;122:176.