UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS-LEÓN.

DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA.

Tesis Para optar al Título de Especialista en Patología.

Correlación Clínica, Histopatológica y Ultrasonográfica de la Hiperplasia Endometrial en el H.E.O.D.R.A-León 1 de Enero 2009- 31de Enero 2012.

AUTORA: Dra. Johana del Carmen Roque Berríos.
Médico y cirujano.

TUTORA: Dra. Rosario Esther Pereira Molina.
Especialista en Patología

León, 27 Abril del 2012.

Dedicatoria.

A Dios todo poderos o y a María Santísima, porque jamás hallaremos otra mano que con más amor y ternura nos conduzca hacia nuestros destinos.

Agradecimiento.

A Dios, por permitirme realizar mis estudios en la especialidad de patología.

A mis padres, por el sacrificio e incondicional apoyo durante toda mi vida.

Amigos de residencia, docentes, pacientes y trabajadores de esta institución, por compartir sus virtudes y colaborar en mi entrenamiento, por siempre:

Mi gratitud.

RESUMEN.

La hiperplasia endometrial es una entidad que representa importancia clínica, porque a mediano plazo y en asociación con atipia celular se considera una lesión precursora del adenocarcinoma del cuerpo uterino con el cual comparte factores de riesgo. Debido a que no todas las pacientes con hiperplasia endometrial presentan sintomatología, se conoce poco sobre su incidencia; en mujeres postmenopáusicas se estima entorno a un 8/1000 en asintomáticas y en un 15% en las sintomáticas.

El objetivo de este estudio fue correlacionar las características clínicas, histopatológicas y ultrasonográficas de la hiperplasia endometrial, se realizó un estudio descriptivo de corte transversal, desde el 1 de Enero del 2009 hasta el 31 de Enero del 2012, se estudiaron 55 pacientes con diagnóstico histopatológico de hiperplasia endometrial, encontrando que el grupo de 40 a 55 años fue el más predominante, el 60% procedía del área urbana, el 89.1% eran ama de casa. Los signos y síntomas que predominaron en las pacientes con diagnóstico de hiperplasia endometrial fueron: El sangrado uterino anormal siendo el signo más frecuente en todos los grupos etarios con 76%. El 70.8% de las pacientes con diagnostico de hiperplasia endometrial tenía antecedente de exposición a estrógenos exógenos. El 41.8% presentó enfermedades crónicas, siendo la obesidad la más frecuente con 18%, seguida por la diabetes mellitus con 9%. En relación a la hiperplasia endometrial simple sin atipia, solo el 25.5% de pacientes con diagnóstico ultrasonográfico de hiperplasia endometrial se correspondió con el diagnóstico histopatológico de hiperplasia endometrial simple sin atipia, por lo que este debe ser un medio auxiliar de diagnóstico que no sustituye al histopatológico.

INDICE

Introducción……1

Antecedentes……...3

Justificación……6

Planteamiento del problema……7

Objetivos……...8

Marco Teórico……19

Diseño Metodológico……..25

Resultados……..29

Discusión de los resultados……..38

Conclusiones……41

Recomendaciones……42

Referencias bibliográficas……..43

Anexos……48

INTRODUCCION.

La hiperplasia endometrial es una entidad que representa importancia clínica, porque a mediano plazo y en asociación con atipia celular se considera una lesión precursora del adenocarcinoma del cuerpo uterino, con el cual comparte factores de riesgo, pero difieren al considerar la historia reproductiva, ya que la paridad parece ser un factor protector para el carcinoma, pero no para la hiperplasia endometrial. Se presenta a cualquier edad, es más frecuente en mujeres peri menopáusica que suelen tener ciclos anovulatorios, pero también es posible encontrarla en mujeres postmenopáusicas que tienen una alta concentración de estrógenos endógenos o reciben estrogenoterapia sin que exista oposición a su efecto proliferativo. No está claro porque la hiperplasia endometrial es menos prevalente en poblaciones con relativamente bajas tasas de carcinoma endometrial.[1]

La comparación epidemiológica y distribución geográfica de la hiperplasia endometrial versus hiperplasia atípica es completamente desconocida.

Muy pocos estudios epidemiológicos han sido reportados, probablemente porque la distribución de la población y la relación epidemiológica para hiperplasias endometriales son similares a las reportadas en numerosos estudios para carcinoma endometrial especialmente el de tipo endometrioide.

Debido a que no todas las pacientes con hiperplasia endometrial presentan sintomatología, se conoce poco sobre su incidencia; en mujeres postmenopáusicas se estima entorno a un 8/1000 en asintomáticas y en un 15% en las sintomáticas. [1]

La hiperplasia endometrial sin atipias es más frecuente en mujeres perimenopáusicas, menopáusicas, y la hiperplasia endometrial con atipia en mujeres a partir de los 60 años.[2]

Es importante recordar que el descenso en el ciclo de la progesterona resulta en un excesivo crecimiento del endometrio, lo que puede iniciar una hiperplasia

endometrial si persistiese el estímulo y aún más cuando se asocia a factores de riesgo como la obesidad, diabetes mellitus, hipertensión arterial, tumores funcionales de ovario con hiperplasia estromal, administración de estrógenos exógenos.[3,4,5,6.]

Un dato clínico frecuente es el sangrado transvaginal anormal, motivo de preocupación de las pacientes quienes casi siempre lo relacionan a neoplasia cervical, aunque solo un 5-10% se deben a hiperplasia endometrial [6].

Aproximadamente, en el 15% de legrados/biopsias endometriales de mujeres postmenopáusicas con cuadro clínico de hemorragia uterina anormal, se diagnostica esta entidad.[6, 7.]

ANTECEDENTES.

Kurman y colaboradores, en un estudio retrospectivo publicado en 1985, evaluaron el comportamiento de todos los tipos de hiperplasia endometrial en 170 pacientes no tratadas, con seguimiento de 13 años y encontraron que en 93 pacientes que presentaron hiperplasia simple sin atipia, la edad de las pacientes osciló entre 17 y 71 años (media, 42 años), 26 (28%) mujeres tenían 35 años o menos pero la mayoría, 57 (61%), fueron de 31 a 50 años de edad. En relación a la paridad, 17 eran nulíparas, 9 tenían un embarazo, 23 tenían dos embarazos, y 16 tenía tres o más embarazos. El síntoma de presentación de sangrado anormal, se produjo en 90 pacientes; 2 pacientes tenían amenorrea y un paciente tuvo un curetaje, como parte de un estudio de infertilidad. De 35 mujeres que eran menores de 40 años, 9 (26%) tenían antecedentes de la enfermedad del ovario poliquístico. 17tenían legrados previos por sangrado anormal. Una historia del uso de estrógenos en 12 mujeres, y 1 mujer posmenopáusica había recibido ciclos de estrógenos sin progesterona. La obesidad se presentó en 19 mujeres (20%), la hipertensión en 7, y la diabetes mellitus en 3 mujeres.[6]

En 29 pacientes se encontró hiperplasia compleja y en estas, la edad osciló entre 20 a 67 años (media, 39 años). 15 mujeres (52%) tenían 40 ó menos años de edad. La paridad se conoció en 26 pacientes. De ellos, 17 eran nulíparas, 4 habían tenido un embarazo, 4 tuvieron dos embarazos y una tuvo tres embarazos.[6]

En 26 (90%) pacientes el síntoma de presentación fue el sangrado anormal, 1 paciente presentó un pólipo endometrial y 2 tenían legrados como parte de un estudio de infertilidad. Siete (47%) de las mujeres más jóvenes de 40 años tenía una historia compatible con enfermedad del ovario poliquístico. 3 pacientes tuvieron legrados previos por una variedad de razones. El Tratamiento con estrógenos sin oposición fue informado en 6 pacientes.

En lo que se refiere a la hiperplasia atípica (48 Pacientes), la edad de los pacientes osciló entre 20 a 70 años (media, 40 años). 18 mujeres (38%) tenían 35 años o menos. La paridad fue conocida en 36 pacientes. De éstos, 12 eran nulíparas, 5 tenían un embarazo, 6 tenían dos embarazos, y 13 tenían tres o más embarazos. En 44 (92%) pacientes el síntoma de presentación fue anormal sangrado que variaba desde varios días a 8 años. Una paciente estaba en amenorrea, un paciente se presentó con pólipos que sobresalen a través del cuello uterino, y dos tenían legrados como parte de un estudio de infertilidad. Cinco de las mujeres menores de 40 años (28%), tenían una historia compatible con la enfermedad del ovario poliquístico. 10 pacientes tenían un legrado previo por una variedad de razones: 2 de ellos habían diagnosticado hiperplasia con anterioridad, pero ninguno tenía informes de hiperplasia atípica. El tratamiento con estrógenos sin oposición se informó en 5 pacientes, y 1 mujer que había estado recibiendo anticonceptivos orales.[6]

En 1954, Schroeder en un estudio sobre hiperplasia endometrial, encontró asociación de esta con los inadecuados niveles de progesterona, se estudiaron 3.295 pacientes con este diagnóstico, de las que se obtuvieron 34 pares de ovarios para estudio histológico y de estos ninguno mostró actividad del cuerpo lúteo. La incidencia de hiperplasia endometrial quística ha sido demostrada que incrementa en la adolescencia y entre los 40 y 50 años cuando los ciclos anovulatorios son más propensos a ocurrir.[8]

En 1995, Berríos E., en una serie de casos sobre hiperplasia endometrial realizado en el departamento de patología del H. E.O. D. R. A. León, concluyó que el sangrado transvaginal fue el síntoma más común, y la forma histopatológica más frecuente fue la hiperplasia simple en el 58% de los casos[9].

En el 2000, Arce M., en un estudio descriptivo sobre alteraciones histopatológicas en pacientes con hemorragia uterina anormal, encontró que la hiperplasia endometrial constituye la tercera causa de sangrado uterino anormal.[10]

En el 2008, Méndez J., en un estudio de casos y controles pareados, a cerca de los factores de riesgo de hiperplasia endometrial en el H.E.O.D.R.A, identificó que la hiperplasia simple sin atipia representó el 56%, seguida por la hiperplasia compleja sin atipia con un 22%, la hiperplasia compleja con atipia se presentó en el 17% y la hiperplasia simple con atipia en un 3%.[11]

En el 2010, García E y colaboradores, en Colombia en un análisis de serie de casos diagnosticados en biopsias endometriales en 168 pacientes, encontró que el promedio de edad al momento del diagnóstico de esta entidad fue de 44,8 años, el rango más frecuente fue el comprendido entre los 41 y 50 años (61,32%) y el de menor frecuencia en mujeres mayores de 60 años (1,79%). La variante histopatológica más frecuente fue la hiperplasia endometrial simple sin atipia, que se observó en 68,5% de los casos analizados, con una edad promedio de 45,5 años. En contraparte 4,2% de los casos tuvieron el diagnóstico de hiperplasia simple con atipia, constituyéndose en el subgrupo con menor frecuencia diagnóstica, con una edad promedio de 44,3 años. La hiperplasia compleja con atipia, es la segunda en orden de frecuencia, observándose en (15,5%). Este subgrupo histológico presentó la mayor edad promedio (46,7 años). La hiperplasia compleja sin atipia, se diagnosticó en 11,9% de los casos. La edad promedio fue la menor encontrada en esta casuística (42,7 años).[12]

JUSTIFICACIÓN.

La hiperplasia endometrial diagnosticada y tratada a tiempo, es una patología que revierte, lo contrario sucede cuando no es detectada y no se le da el seguimiento oportuno. En nuestro medio existen pocos estudios sobre esta patología, por lo que consideramos iniciar esta revisión para conocer las principales características clínicas, ultrasonográficas y el diagnóstico histopatológico en las pacientes atendidas en ginecología y su correlación, con el propósito de generar información que nos permitan realizar una captación oportuna y el manejo integral de las pacientes, para prevenir su evolución como una entidad precursora del adenocarcinoma endometrial.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

¿Cuál es la correlación clínica, anatomopatológica y ultrasonográfica de la hiperplasia endometrial en pacientes diagnosticadas en el departamento de patología del H.E.O.D.R.A- León, 1 de Enero 2009- 31 de Enero 2012?

OBJETIVO GENERAL.

Relacionar las características clínicas, histopatológicas y ultrasonográficas en pacientes con hiperplasia endometrial diagnosticadas en el departamento de patología del H.E.O.D.R.A.-León, 1 de Enero 2009- 31 de Enero 2012.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

1- Describir las características sociodemográficas y clínicas de las pacientes con hiperplasia endometrial.
2- Describir los tipos de hiperplasia endometrial encontradas en la población de estudio.
3- Establecer la correlación entre los tipos de hiperplasia endometrial encontradas, con las características clínicas y hallazgos ultrasonográficos.

MARCO TEÓRICO.

Definición: La hiperplasia endometrial es una entidad en la que existe una proliferación benigna 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. Algunas veces incluye cambios citológicos atípicos.[13, 14.]

Etiología: Esta lesión es producto de la estimulación estrogénica exclusiva elevada, prolongada, y no contrarrestada por la acción de los gestágenos o bien debido a la incapacidad de una respuesta adecuada focal o difusa ante el estímulo mencionado. [12, 13, 14.]

La proliferación normal del endometrio ocurre sin oposición por la progesterona durante la fase folicular del ciclo, cerca de los días13-14 en mujeres jóvenes y de los 10-12 días en las mujeres de mayor edad. En la fase folicular tardía hay una pequeña elevación de progesterona dependiente de la granulosa dentro del folículo dominante, después la continua producción de progesterona es dependiente del cuerpo lúteo y éste tiende a depender de la hormona luteinizante. La producción de progestágenos es predominante en la fase lútea normal entre el 13^{avo} y 15^{avo} día del ciclo menstrual. El funcionamiento normal del cuerpo lúteo, es un prerrequisito para la producción normal de progesterona. Durante el ciclo menstrual anovulatorio, en el que hay un desarrollo inadecuado del cuerpo lúteo, los estrógenos actúan sin oposición por la progesterona, en ocasiones por períodos largos, la progesterona se opone a la acción proliferante de los estrógenos y descenso de la expresión de los mismos por ruptura y disminución de su síntesis. En un ciclo anovulatorio, el efecto prolongado de los estrógenos sobre el endometrio causa proliferación anormal e hiperplasia. En la fase lútea, los niveles de estrógeno y progesterona inducen la formación de un epitelio secretor maduro y la decidualización del estroma necesario para la implantación. El descenso en el ciclo de la progesterona genera un excesivo crecimiento

glandular, una vez que este es mayor que el estroma de sostén, produce hemorragia excesiva y prolongada. [3,13.]

CARACTERÍSTICAS GENERALES:

Diversos factores se han descrito en el aumento de lesiones precursoras de endometrio, al igual que del adenocarcinoma endometrial, estos incluyen:

Menopausia: La hiperplasia se encuentra a cualquier edad, con más frecuencia en mujeres perimenopáusicas, porque los folículos no alcanzan la ovulación, cesa la función del cuerpo lúteo y se encuentran menores concentraciones de los niveles de estrógeno en comparación con los años reproductivos, pero sin oposición de la progesterona, producen proliferación endometrial que suelen tener ciclos anovulatorios; También es posible hallarla en postmenopáusicas que tienen una concentración baja de estrógenos endógenos o reciben estrogenoterapia. Las mujeres más jóvenes, incluso adolescentes durante la vida reproductiva pueden presentar ciclos menstruales anovulatorios por un eje hipotálamo – hipofisiario inmaduro, después de los 13 años el 80% de los ciclos son anovulatorios en el primer año siguiente a la menarquía. Aunque la anovulación se produce en la menarquia y en las mujeres perimenopáusicas, la hiperplasia no se encuentra generalmente en mujeres jóvenes, esto puede ser debido a que la hemorragia menarquial, rara vez es evaluada por una biopsia de endometrio. Aunque la hiperplasia se ha descrito en una paciente de 16 años de edad.[13, 14.]

Patología ovárica: Durante los años reproductivos, la hiperplasia es relativamente poco común, por lo general ocurre en mujeres con **Síndrome de Ovario Poliquístico (Síndrome de Stein-Leventhal)**. En la descripción original de este síndrome, estas mujeres resultaron padecer ciclos anovulatorios, obesidad, infertilidad, e hirsutismo, pero muchas de ellas carecen de estas características. El 35.7% de las mujeres que padecen este síndrome tienen hiperplasia endometrial. También el tumor de células de la granulosa, la hiperplasia cortical del estroma

ovárico, tumor del grupo tecoma fibroma, han sido relacionados como factores de riesgo.[14] **Nuliparidad:** La paridad es un factor protector para el carcinoma, pero no para la hiperplasia endometrial.[15]

Estrogenoterapia exógena sin oposición: La terapia de reemplazo hormonal al parecer es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de hiperplasia endometrial. Aumenta el riesgo seis a ocho veces, esta incidencia depende de la dosis y duración del tratamiento. El cese de la terapia estrogénica resulta en regresión del 90% de las hiperplasias con y sin atipia. En el estudio PEPI (Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Trial) quedó claramente demostrado el riesgo de los estrógenos sin progestágenos al igual que en otros estudios. Durante tres años de tratamiento estrogénico continuado, el 62% de las mujeres desarrollaron una hiperplasia frente a sólo el 2% de las que se les administró placebo[15] reportan un leve aumento de la incidencia de hiperplasia endometrial en pacientes con terapia hormonal con fitoestrógenos[16].

Obesidad: Es un problema de salud pública en el mundo occidental que se asocia a un incremento de hasta 5 veces más el riesgo de padecer una neoplasia endometrial.[17, 18.]

Es un factor de riesgo para hiperplasia compleja con o sin atipia y carcinoma de endometrio. Las mujeres que son obesas, pero que no tienen enfermedad del ovario poliquístico pueden tener hiperplasia, presumiblemente como resultado de la conversión periférica de androstenediona a estrógeno en el tejido adiposo ocurriendo un incremento de los niveles de estrógenos circulantes y una disminución en los niveles circulantes de globulinas ligando de las hormonas sexuales. Se produce disminución de las concentraciones de progesterona en la fase lútea y esteroidogénesis que ocasionan anovulación, el endometrio se encuentra expuesto a la acción de los estrógenos en ausencia de la acción reguladora de la progesterona. En la posmenopausia, la obesidad conlleva a exposición del endometrio a cantidades elevadas de estrógenos provenientes de

la trasformación periférica de la androstenediona (A4) a estrona (E1) y estradiol (E2), los cuales en ausencia del efecto regulador de la progesterona, estimulan la proliferación endometrial que puede progresar a hiperplasia endometrial. [17,18.]

Diabetes mellitus: La influencia de la insulina sobre las células del estroma ovárico induce luteinización y las convierte en células más activas en la esteroidogénesis y está asociada con el exceso de andrógenos ováricos.[17, 18].

Hipertensión arterial especialmente en asociación con obesidad y diabetes mellitus, pueden ocurrir en mujeres con hiperplasia endometrial, pero a menudo este trastorno al igual que la Diabetes mellitus no están presentes.[14, 17, 18.]

Hipotiroidismo: Produce exposición prolongada a los estrógenos, pero aún no se ha encontrado asociación estadística.[12, 17,18.]

Algunos inductores de la ovulación como el tamoxifeno y clomifeno podrían influir en el desarrollo de hiperplasia endometrial. El tamoxifeno ha sido usado exitosamente por más de 25 años como tratamiento adyuvante contra el cáncer de mama, un 12.5% a 16% de las pacientes tratada con este, desarrollaron hiperplasia atípica. [3,6, 14, 16, 17, 18,19.]

Actualmente los factores genéticos cobran mayor importancia en el desarrollo de la hiperplasia endometrial y los adenocarcinomas relacionados. Es así, como la inactivación del gen supresor de tumores PTEN (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10) [6, 20,21,22,23], el cual codifica una fosfatasa, facilita la remoción de grupos fosfatos de moléculas Akt y mTOR quinasas, que se encuentran en la vía intracelular de la fosfoinositol 3-quinasa (PI3K). [22, 23, 24, 25,26] La actividad de PTEN produce una detención del ciclo celular y la apoptosis, así como la inhibición de la motilidad celular. Por lo tanto, con la pérdida de su expresión, las células ingresan en el ciclo celular y generan una excesiva población celular, se ha demostrado que esta deleción es un evento temprano en la carcinogénesis endometrial [20,23,26,27],que favorece además que las células se

vuelvan más sensibles a la estimulación estrogénica[16,19,20,21,23,24,26,27.] El oncogén bcl2 [19, 20, 23, 24,28], localizado en el cromosoma 18 y sujeto a regulación por control hormonal ha sido descrito en la patogénesis de la hiperplasia endometrial. Un aumento de su expresión en la fase proliferativa y su marcado descenso en la fase secretora ha sugerido un papel central en la inhibición de la apoptosis, prolongando la sobrevida celular. El incremento sustancial de la expresión del bcl-2 ha quedado completamente demostrado en la hiperplasia endometrial compleja y se ha propuesto una interacción entre la expresión de este oncogén y el gen Fas/Fasl podría ser uno de los factores que contribuya en el desarrollo de la hiperplasia endometrial[20, 29]. Otros autores sugieren que la presencia de inestabilidad de microsatélites, mutaciones en el oncogén K-ras[30, 31] y en el gen CTNNB1 se encuentran presentes en lesiones precursoras de adenocarcinoma de endometrio. [32]

CUADRO CLÍNICO: En ocasiones, la hiperplasia endometrial es asintomática y se detecta fortuitamente por biopsia endometrial realizada durante el curso de un estudio de infertilidad, antes del comienzo del uso terapia de reemplazo hormonal en mujeres posmenopáusicas, o durante terapia de restitución hormonal. Usualmente se manifiesta con sangrado uterino anormal, que indica estado de infertilidad por anovulación, la cual puede precederla o coexistir con ella. El signo principal de la hiperplasia endometrial, es la hemorragia uterina anormal. Dicho signo es causa frecuente de consultas ginecológicas (20%). Ante una hemorragia uterina anormal, tenemos que pensar en la presencia de miomas, pólipos endometriales, hiperplasia endometrial o adenocarcinoma, y tener en cuenta que más del 50% de los casos son consecuencia de una disfunción, siendo innecesario el tratamiento quirúrgico.[14]

CLASIFICACIÓN DE LA HIPERPLASIA ENDOMETRIAL:

Históricamente se han propuesto varias clasificaciones desde la de Campbell y Barter en 1961, hasta la de Kurman y Norris en 1985, en consecuencia actualmente se utiliza la aprobada por la Sociedad Internacional de

Anatomopatólogos Ginecológicos avalada por la Organización Mundial de la Salud, la cual adoptó la mayoría de los criterios utilizados por Kurman y Norris, a pesar de su pobre reproducibilidad tiene gran aceptación, es de utilidad clínica en la predicción de la progresión a carcinoma y subdivide la hiperplasia en dos categorías:[3, 14, 25, 32,]

Hiperplasia sin atipia.

Simple

Compleja.

Hiperplasia atípica.

Simple.

Compleja.

Todos los tipos de hiperplasia endometrial presentan un aumento de la relación entre las glándulas y el estroma, irregularidades de la morfología glandular y variación del tamaño glandular, además es evidente la actividad mitótica, aunque la intensidad es variable y puede ser inferior a la del endometrio proliferativo. La cantidad de estroma que separa a las glándulas es la característica que distingue a la hiperplasia simple de la compleja independientemente de que haya o no atipia, también se observa mayor complejidad glandular. La hiperplasia suele ser una alteración difusa, pero puede ser focal, debido a diferencias topográficas del contenido endometrial de los receptores estrogénicos y de progesterona.[3, 14, 25, 32.]

Hiperplasia sin atipia.

Hiperplasia simple: El endometrio presenta en la mayoría de los casos características de la fase proliferativa del ciclo menstrual, con aumento de todos los componentes, especialmente de las glándulas, muchas de ellas están dilatadas y quísticas, es decir con irregularidades de tamaño y forma, diversos

grados de ramificación irregular con invaginaciones y proyecciones glandulares separadas al azar por abundante estroma. Citológicamente, el epitelio glandular exhibe células cilíndricas con núcleos pseudoestratificados ovalados de contorno liso, cromatina uniforme, orientados hacia la membrana basal subyacente, nucléolos pequeños imperceptibles, actividad mitótica de intensidad variable, citoplasma anfofílico. El estroma es abundante, en el que se observan pequeñas células ovaladas con escaso citoplasma, actividad mitótica y vénulas ectásicas. [3, 4, 8, 33, 34, 35, 36, 37 ,38.]

Hiperplasia compleja: La aglomeración glandular es más densa con mayor complejidad estructural, mayor cantidad de invaginaciones y proyecciones como imagen en hoja de trébol, adosadas con una pequeña cantidad o sin interposición del estroma entre ellas. Desde la perspectiva citológica las glándulas son idénticas a la de la hiperplasia simple. [3, 4, 8, 33, 34, 35, 36, 37 ,38.]

Hiperplasia atípica: Su diagnóstico depende de la presencia de atipia nuclear. Las células epiteliales son cilíndricas con núcleos estratificados, redondeados, agrandados, anisocariósis e hipercromasia, cromatina grumosa, nucléolos prominentes, a veces múltiples y en ocasiones marginados hacia la membrana, la cual es irregular, actividad mitótica de intensidad variable, pérdida de la polaridad, el citoplasma es abundante y eosinofílico. La atipia citológica en ausencia de hiperplasia compleja es considerada como hiperplasia atípica simple. [3, 4, 8, 33, 34, 35, 36, 37,38.]

DIAGNÓSTICO

La sintomatología de la hiperplasia endometrial se basa en el sangrado uterino anormal, por tanto ante una mujer que acuda por este motivo se realizará:

 Historia Clínica:

Habrá que realizar una buena anamnesis para conocer la edad, los antecedentes personales y familiares, fecha de la última menstruación, menarquía, antecedente de uso de método anticonceptivo, posibles factores que puedan influir en la aparición de hiperplasia endometrial como pacientes con obesidad, menopáusicas en tratamiento de sustitución hormonal, paciente en tratamiento con Tamoxifeno por cáncer de mama, antecedentes quirúrgicos. En todas las mujeres deben descartarse causas orgánicas específicas como neoplasias, hemorragia a partir de localizaciones extrauterinas. Se obtendrán datos sobre el proceso actual: Inicio, duración, intensidad, antecedentes de procesos similares y síntomas acompañantes.[39]

 Exploración general:

Valorar la repercusión que la hemorragia tiene en el estado hemodinámico de la paciente.

Palpación abdominal, inspección de genitales externos, visualización de vagina y cérvix, tacto bimanual. Citología cervical.[39]

 Pruebas Complementarias:

1- **Ecografía transvaginal** (menos frecuente abdominal o transrectal): Nos permite valorar:

- Tamaño uterino y su morfología, miomas intramurales, subserosos.

- Posibles imágenes intracavitarias como pólipos endometriales y miomas submucosos

- Estructura ovárica.

- Estado del endometrio, nos permite medir la línea endometrial estableciendo una conducta en función del grosor de dicha línea. Es conveniente realizarla en la primera mitad del ciclo, después de la menstruación. La línea endometrial se calcula midiendo las dos capas de la superficie endometrial en el punto más grueso en visión media sagital. Si hay líquido intracavitario, se medirán ambas capas separadas y se sumarán. Se ha demostrado que con la medida del endometrio igual o inferior a 4- 5mm se puede descartar hiperplasia o carcinoma de endometrio con buena seguridad. Mediante la ecografía, detectaremos aquellas pacientes con mayor riesgo de tener patología endometrial; sin embargo, la ecografía tiene **limitaciones:**

- En las mujeres perimenopáusicas, el espesor endometrial al final de la fase secretora puede llegar a ser de 20mm, de ahí la importancia de realizar la ecografía en la primera fase del ciclo. Más útil resulta en el estudio de una mujer menopáusica.

- Su exactitud en el diagnóstico de lesiones focales endometriales es limitada.[39]

2. Histerosonografía: Consiste en la realización de una ecografía transvaginal durante o después de la introducción de solución salina estéril. Es un método diagnóstico fácil, bien tolerado y que se indica en aquellas situaciones en las que la ecografía transvaginal no puede asegurar la normalidad de la cavidad uterina. Nos permite una imagen más nítida de la cavidad endometrial. Muy útil para el diagnóstico de pólipos endometriales o miomas submucosos.[39]

3. Legrado:

No debe ser la primera prueba diagnóstica. Clásicamente ha sido la prueba de elección en el estudio de la metrorragia, pero actualmente ha pasado a un segundo plano, por los riesgos tanto quirúrgicos como anestésicos de la intervención.[39]

4. Citología Cérvico-vaginal / Citología endometrial:

El diagnóstico de la hiperplasia endometrial mediante la citología cérvico-vaginal es poco útil, ya que se basa en el hecho poco frecuente de encontrar células endometriales en la toma vaginal del frotis de una paciente menopáusica. Asimismo, el hallazgo de células endometriales en el frotis de una mujer en edad reproductiva, en una época del ciclo en la que no es normal (segunda fase del ciclo), también es un signo indirecto de hiperplasia o de adenocarcinoma. La citología endometrial directa mediante lavado, aspiración o cepillado de la cavidad podría ser útil en el diagnóstico, sin embargo, las técnicas diagnósticas que obtienen material para estudio histológico son más efectivas que aquellas que sólo consiguen material para estudio citológico.[39]

5. Biopsia endometrial:

La biopsia endometrial se realiza mediante cánulas de aspiración, que consiguen obtener muestra suficiente para el estudio histológico y permiten un diagnóstico tan seguro como el legrado uterino. Se realizará siempre después de la ecografía ya que la manipulación intracavitaria puede modificar la imagen ecográfica. Las cánulas de aspiración tienen un diámetro comprendido entre 2-3mm y tienen una estructura flexible, el procedimiento a seguir es sencillo, no precisa dilatación cervical y suele ser indoloro. La inserción debe intentarse primero sin el uso de la pinza de Pozzi. Una vez se aplica la aspiración, la cavidad endometrial debe legrarse de manera exhaustiva en todas direcciones, al igual que se haría con una legra cortante durante el legrado. Si la cánula se llena de material, se aplica una segunda, e incluso una tercera hasta que deje de salir tejido. La aplicación de aspiración en algunas pacientes puede estimular la aparición de calambres que habitualmente desaparecen en el plazo de 5-10 minutos. Tiene una sensibilidad del 60-90% y una especificidad del 98%. Es un procedimiento bastante efectivo para el diagnóstico de hiperplasia endometrial o de carcinoma pero poco para el diagnóstico de pólipos endometriales[39].

Indicaciones:

- Mujeres mayores de 40 años, con hemorragia uterina anormal.

- Mujeres menores de 40 años, con hemorragia uterina anormal y con factores de riesgo para hiperplasia endometrial.

- Sangrados por disrupción en tratamientos estrogénicos.

- Metrorragias resistentes a tratamiento hormonal.

- Presencia de células glandulares atípicas en citología cérvico-vaginal.

- Presencia de células endometriales en mujeres mayores de 40 años en citología cérvico-vaginal.

- Ecografía que sugiera patología endometrial.

Se puede decir que la biopsia es innecesaria cuando el espesor endometrial es menor de 5 mm, y que ha de practicarse cuando el espesor endometrial es mayor de 12 mm aún cuando la sospecha clínica de enfermedad sea baja.[39]

6. Histeroscopía:

La histeroscopía o visualización endoscópica de la cavidad endometrial, se considera “La prueba de oro” en el estudio de la hemorragia uterina anormal por patología endometrial. Las anteriores técnicas menos invasivas, como la ecografía o la biopsia con cánulas de aspiración, han ayudado a mejorar la sensibilidad al diagnostico de la patología endometrial, pero ninguno de ellos ofrece las ventajas de la histeroscopía, que permite tanto la visión directa de la lesión como realizar una biopsia dirigida de ésta. Cuando no podamos realizarla en consulta, debemos tener la posibilidad de realizar una histeroscopía con anestesia general o un legrado. La histeroscopía aplicada a la oncología ha demostrado una elevada capacidad en el diagnóstico del cáncer de endometrio, que supera el 90%, a

diferencia de la hiperplasia, que se sitúa entre el 56 y el 82%. Estudios recientes demuestran una sensibilidad del 78% y una especificidad del 95.8% para el diagnóstico de hiperplasia, mientras que una sensibilidad del 86.4% y una especificidad del 99.2% para el diagnóstico de cáncer de endometrio. Las imágenes histeroscópicas no siempre presentan una perfecta correlación con el estudio histológico, por lo que la biopsia dirigida resulta imprescindible para confirmar el diagnóstico de sospecha.[39]

Hallazgos histeroscópicos macroscópicos que deben hacernos sospechar la existencia de hiperplasia[40]:

- Engrosamiento endometrial focal o difuso, de tipo polipoide o papilar.

- Incremento de la vascularización superficial.

- Aumento de densidad de los orificios glandulares.

- Dilatación de las glándulas endometriales.

Criterios macroscópicos que presentan una mejor asociación histerohistológico[40]:

- Crecimiento endometrial difuso y polipoide.

- Orificios glandulares blanquecinos con bordes elevados, tamaño desigual y distribución irregular con zonas de agrupamiento.

Criterios de diagnóstico histeroscópico de hiperplasia de alto riesgo[40]:

- Aumento del grosor endometrial.

- Formaciones polipoides, cerebroides y proyecciones irregulares.

- Vascularización anormal.

- Excrecencias friables.

- Necrosis.

- Sangrado espontáneo y al contacto.

La normalidad de imagen histeroscópica no excluye la presencia de patología en el caso de las hiperplasias, pero el hallazgo de signos muy sospechosos debe hacernos pensar que nos encontramos ante una posible lesión de alto riesgo. La confirmación se hará con la toma de biopsias endometriales. El diagnóstico de hiperplasia endometrial será, por tanto, anatomopatológico tras la obtención de una biopsia endometrial. No obstante, dada la frecuencia de pacientes con diagnostico histológico de hiperplasia endometrial atípica que presentan finalmente un adenocarcinoma de endometrio en la pieza de histerectomía (incluso el 42%). La hiperplasia endometrial es una entidad histológica que va a entrañar dificultades tanto diagnósticas como terapéuticas. [40]

Las dificultades diagnósticas se van a ver reflejadas tanto en la visualización directa mediante la histeroscopía como en el estudio histológico por parte del anatomopatólogo. [41]

Dificultades diagnósticas histeroscópicas en la hiperplasia endometrial[41]:

1- Discrepancias intra e interobservador, que llevan a una infraestimación o sobreestimación de la gravedad.
2- Las imágenes histeroscópicas no siempre presentan una perfecta correlación con el estudio histológico.
3- La interpretación visual es difícil. Cuando la mucosa alcanza su máximo espesor a lo largo del ciclo, el endometrio puede tener una apariencia muy similar al de la hiperplasia. Además, la simple visión histeroscópica no permite diferenciar entre una hiperplasia de alto riesgo (compleja con atipia) y un adenocarcinoma difuso bien diferenciado, encontrándose dicha asociación hasta en el 29% de los casos de hiperplasia endometrial.

4- La distensión de la cavidad puede interferir en la correcta interpretación del espesor endometrial y la vascularización superficial.

5- La presencia de lesiones intracavitarias, como es el caso de los pólipos, dificulta el diagnóstico, ya que si son funcionales responden al estímulo hormonal al igual que el resto del endometrio. Además pueden aparecer pólipos hiperplásicos (lesión única con una hiperplasia), que habrá que diferenciar de la hiperplasia polipoide (afectación de forma difusa de todo el endometrio cuya superficie es polipoide).

6- La histeroscopía estará **contraindicada** en los siguientes casos[42]:

- Fase aguda de una infección pélvica.
- Tamaño uterino mayor de 12 semanas de gestación.
- Sangrado uterino excesivo.
- Cáncer cervical.
- Gestación.
- Perforación uterina reciente.

COMPORTAMIENTO DE LAS HIPERPLASIAS ENDOMETRIALES:

Hiperplasias endometriales no tratadas.

La hiperplasia sin atipia, simple o compleja es una lesión auto limitada que regresa espontáneamente en un 80%. El riesgo de progresión hacia carcinoma es de 1% en la hiperplasia simple y 3% en la hiperplasia compleja.

El 60% de casos de hiperplasia atípica remite espontáneamente, pero el riesgo de progresión hacia carcinoma es significativamente superior al de la hiperplasia sin atipia. La hiperplasia atípica está asociada a alto riesgo de presentar adenocarcinoma

El 8% de los casos de hiperplasia atípica simple y 29% de hiperplasia atípica compleja progresan hacia carcinoma. Las diferencias que se observan en el índice de progresión entre la hiperplasia atípica simple y la compleja no llega a tener

significación estadística, pero en general se registra un índice de 23% de progresión hacia carcinoma en los casos de hiperplasia atípica y de 2% en la hiperplasia sin atipia de lo que se desprende una significancia estadísticamente significativa, por lo tanto, la presencia de atipia es la característica más importante del pronóstico de la hiperplasia endometrial.

Algunos estudios reportan entre el 17% y 25% de las pacientes sometidas a histerectomía poco después del diagnóstico de hiperplasia atípica presentan en la biopsia adenocarcinoma bien diferenciado del útero, generalmente focal y está limitado al endometrio o invade mínimamente el miometrio. El potencial premaligno de la hiperplasia está influenciado por la edad, enfermedades ováricas subyacentes, endocrinopatías, obesidad y exposición a hormonas exógenas[3, 6,32.]

DISEÑO METODOLÓGICO.

Tipo de Estudio: Estudio descriptivo de corte transversal.

Área de Estudio: EL Departamento de Patología del HEODRA, se encuentra ubicado en el sótano del H.E.O.D.R.A; cuenta con 8 médicos patólogos y 10 médicos residentes, un laboratorio completo de histopatología el cual es atendido por 3 técnicos calificados en histotecnología.

Población de Estudio: Fueron todas las pacientes a las cuales se les realizó el diagnóstico de hiperplasia endometrial, mediante estudio histopatológico, del 1 de Enero 2009 al 31 de Enero 2012.

Muestra: Fue toda la población de estudio.

Criterios de Inclusión:

a) Paciente que contó con biopsia endometrial, mediante legrado o histerectomía.

b) Que tuviese el diagnostico de hiperplasia endometrial.

c) Que el expediente clínico tuviese la información completa.

Fuentes de información:

Utilizamos fuentes de información secundarias:

- Expedientes clínicos de las pacientes con diagnostico de hiperplasia endometrial.
- Archivos del departamento de patología.

Instrumento de recolección de la información: Se elaboró una ficha recolectora de datos, con preguntas cerradas, a la cual se le realizó una prueba piloto para la estandarización de la misma

Procedimiento de recolección de la información:

Primeramente se le solicitó al director del H.E.O.D.R.A, autorización para realizar revisión de los expedientes clínicos de las pacientes con diagnóstico de hiperplasia endometrial. Posteriormente se visitó el servicio de estadísticas con el objetivo de solicitar los números de los expedientes clínicos de las pacientes con diagnóstico de hiperplasia endometrial, una vez obtenidos, se solicitaron los expedientes, para extraer la información que se plasmó en la ficha de recolección de datos de aquellas pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión.

Así mismo se revisaron los archivos del departamento de patología para hacer cotejo de la información recopilada de los expedientes clínicos en lo referente al diagnóstico histopatológico.

Cada ficha se codificó con el número de expediente que el hospital le asignó a esa paciente.

Aspectos éticos

Al director del HEODRA, se le aseguró que la información que se obtuviera de los expedientes, solamente fue utilizada para fines del estudio y que además manejada según los criterios éticos de la convención de Helsinki. Cualquier publicación que resulte del presente estudio, no contendrá nombres, ni ningún dato mediante el cual se pueda identificar a las pacientes.

Análisis

Los datos se digitaron en el programa estadístico SPSS versión 16.0 para Windows 2007, en una base de datos previamente elaborada, donde se realizó limpieza de datos. Se calcularon: medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas continuas, distribución de frecuencias. Los resultados se presentan en tablas y/o gráficos, para mejor comprensión y análisis de los mismos.

OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES.

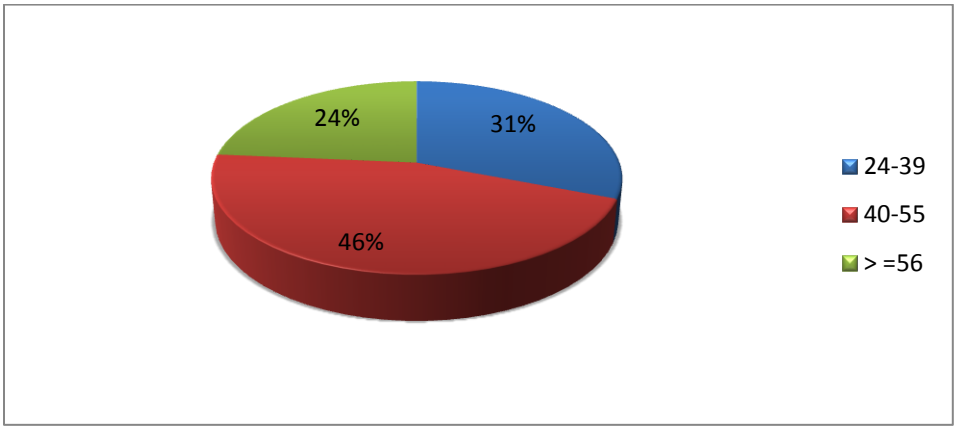
Variable	Concepto	Valor
Edad.	Años cumplidos desde el nacimiento hasta la fecha de participación en el estudio.	1-De 24-39 años. 2-De 40 a 55 años. 3-Mayor de 56 años.
Procedencia.	Ubicación socio demográfica del lugar de residencia de la paciente.	1-Urbana. 2-Rural.
Ocupación.	Actividad laboral que desempeña la paciente al momento del diagnóstico.	1-Ama de casa. 2- Obrera. 3- Oficinista.
Paridad.	Paciente que tiene historia de tener hijos.	1-Nulípara. 2-Un solo parto. 3-Dos partos. 4-Multipara.
Sangrado uterino anormal.	Sangrado menstrual excesivo en cantidad o duración, y aquellas hemorragias irregulares que no tienen carácter cíclico.	1-Si. 2-No.
Enfermedades crónicas.	Enfermedades que alteren la calidad de vida de las pacientes cuyo diagnóstico estuviera consignado en el expediente respaldado por resultados de laboratorio alterado. En la obesidad índice de masa corporal ≥ a 35.	1-Diabetes mellitus. 2-Hipertensión arterial. 3-Obesidad. 4- Hipotiroidismo. 5-Ninguna.
Enfermedades ginecológicas.	Patologías del tracto reproductor femenino consignadas en el	1-Tumores de ovario. 2-Pólipos endometriales.

	expediente y respaldadas por resultados de medios diagnósticos imagenológicos e histopatológicos distintas a hiperplasia endometrial.	3-Miomatosis uterina. 4-Ninguna.
Hiperplasia endometrial.	Diagnostico histopatológico del endometrio proliferativo persistente con alteraciones arquitecturales y citológicas del estroma y glándulas.	1-HE simple sin atipia. 2-HE compleja sin atipia. 3-HE simple atípica. 4-HEcompleja atípica.
Diagnóstico ultrasonográfico.	Diagnóstico por imagen que se basa en ondas ecográficas producidas por los órganos corporales, en este caso por el útero.	1-Endometrio engrosado. 2-Hiperplasia endometrial. 3-Endometrio normal. 4-Adenomiósis. 5-Pólipos endometriales. 6-Mioma uterino.

RESULTADOS.

Se estudiaron 55 pacientes con diagnóstico de hiperplasia endometrial durante el período de estudio, observando que en la distribución por grupo de edad predominaba con 46% el grupo de 40 a 55 año seguido por el grupo de 24 a 39 años con 32%, y el grupo de pacientes > de 56 años con 24% (Gráfico 1).

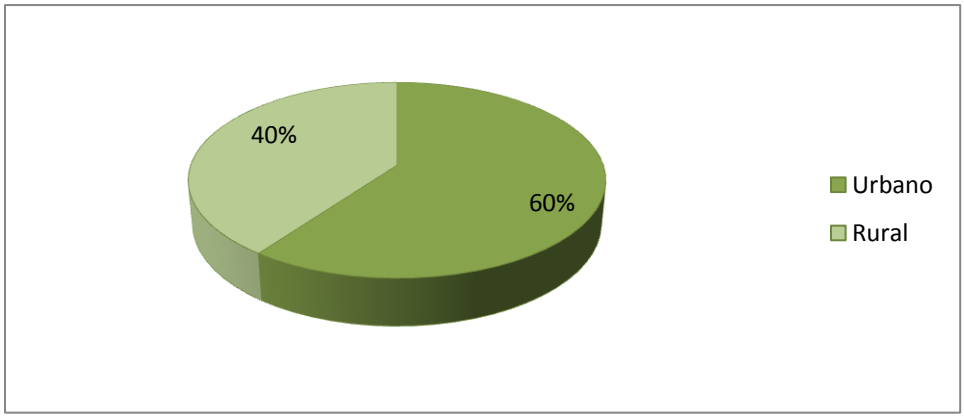
Gráfico 1: Grupos de edad de las pacientes con hiperplasia endometrial.



Fuente: expedientes clínicos.

En relación a la procedencia de las pacientes, el 60% correspondió al área urbana y el 40% al área rural (Gráfico 2).

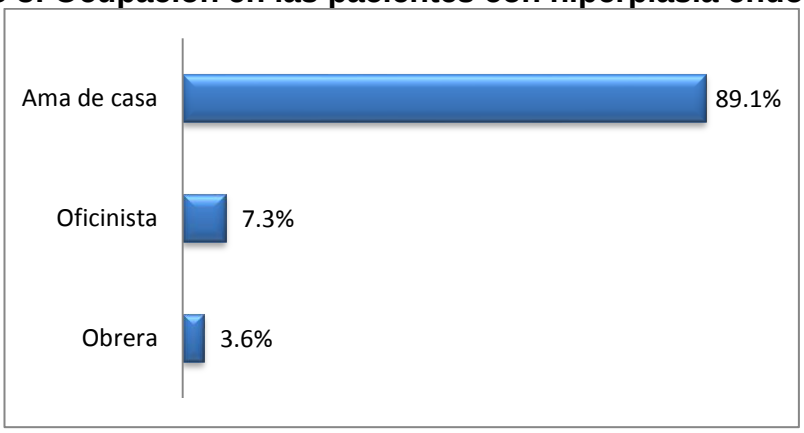
Gráfico 2: Procedencia de las pacientes con hiperplasia endometrial.



Fuente: expedientes clínicos.

Al analizar la actividad laboral que realizaban las pacientes con hiperplasia endometrial se observó que el 89.1% eran amas de casa, 7.3% oficinistas, y el 3.6% se desempeñaban como obreras. (Gráfico 3)

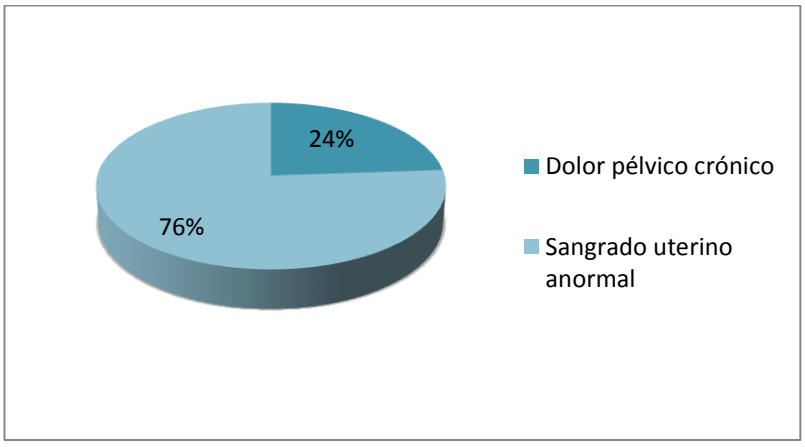
Gráfico 3: Ocupación en las pacientes con hiperplasia endometrial.



Fuente: expedientes clínicos.

Los signos y síntomas que presentaban las pacientes, previos al diagnostico de hiperplasia endometrial era predominantemente sangrado uterino anormal con un 76% y dolor pélvico crónico en el 24% (Gráfico 4).

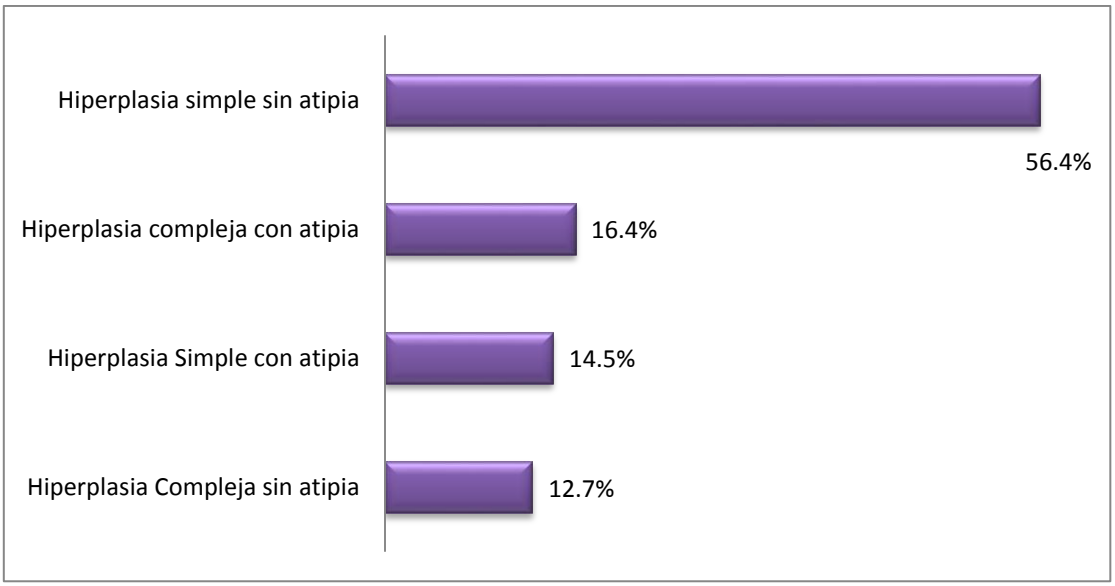
Gráfico 4: Signos y síntomas clínicos de las pacientes con hiperplasia endometrial



Fuente: expedientes clínicos.

El tipo histopatológico más frecuente fue la hiperplasia endometrial simple sin atipia, que se observó en 56.4% de los casos analizados. En contraparte, el 12.7% fueron diagnosticadas como hiperplasia endometrial compleja sin atipia, constituyendo el subgrupo con menor frecuencia. Intermedios, con 16.4% la hiperplasia compleja con atipia y con 14.5% la hiperplasia simple con atipia (Gráfico 5).

Gráfico 5: Tipos de hiperplasia encontradas en el estudio.



Fuente: Expedientes clínicos.

Al relacionar los grupos etarios con el diagnóstico histopatológico, se observó que la hiperplasia endometrial simple sin atipia presentó el mayor porcentaje en el grupo de 40 a 55 años con 30.9%, seguida por los grupos de 24 a 39 años y las pacientes mayores de 56 años, con 12.7% para cada uno de los grupos siempre en el mismo tipo de hiperplasia. También se observó que el grupo de 24 a 39 años fue afectado principalmente por la hiperplasia simple con atipia en el 9% de los casos, y en secuencia, el grupo de 40 a 55 presentó 7.2% de hiperplasia compleja con atipia (Tabla 1).

Tabla 1. Grupos etarios y diagnóstico histopatológico de la hiperplasia en la población de estudio.

Diagnóstico histopatológico		Edad			Total
		24-39	40-55	> =56	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
HE sin atipia	Simple	7 (12.7)	17 (30.9)	7 (12.7)	31 (56.3)
	Compleja	2 (3.6)	2 (3.6)	3 (5.4)	7 (12.7)
HE con atipia	Simple	5 (9)	2 (3.6)	1 (1.8)	8 (14.5)
	Compleja	3 (5.4)	4 (7.2)	2 (3.6)	9 (16.3)
Total		17 (30.9)	25 (45.4)	13 (23.6)	55 (100)

Fuente: Expedientes clínicos.

En relación al diagnostico histopatológico y antecedentes de uso de estrógenos exógenos se observó que 39 (70.8%) de las pacientes a las que se les diagnosticó hiperplasia endometrial refirieron haber usado estrógenos exógenos, de las cuales el 49% refirió haber usado anticonceptivos orales y el 21.8% reportó haber utilizado terapia de reemplazo hormonal, siendo la hiperplasia endometrial simple con atipia la más frecuente en las que habían usado anticonceptivos orales y la hiperplasia simple sin atipia la que predominó en las que habían usado terapia de reemplazo hormonal (Tabla 2).

Tabla 2.Diagnostico histopatológico y antecedentes de uso de estrógenos exógenos

		Antecedentes de uso de Anticonceptivos orales				Antecedentes de uso de Terapia reemplazo hormonal			
		si		no		si		No	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Diagnóstico histopatológico	HE simple sin atipia	11	35.5%	20	64.5%	9	29.0%	22	71.0%
	HE compleja sin atipia	4	57.1%	3	42.9%	2	28.6%	5	71.4%
	HE simple con atipia	7	87.5%	1	12.5%	0	0%	8	100%
	HE Compleja con atipia	5	55.6%	4	44.4%	1	11.1%	8	88.9%
Total		27	49.0%	28	51.0%	12	21.8%	43	78.2%

Fuentes: Expedientes clínicos.

Al comparar la paridad con el diagnóstico histopatológico se observó que las multíparas desarrollaron el mayor porcentaje de hiperplasia endometrial, siendo el tipo simple sin atipia el más frecuente con un 49%, seguido por las nulíparas en el mismo grupo histológico con 5.4% (Tabla 3).

Tabla 3. Paridad y diagnóstico histopatológico de las pacientes.

Diagnóstico histopatológico		Paridad				Total
		Nulípara	Un solo parto	Dos partos.	Multípara	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
HE sin atipia	Simple	3(5.4)	0(0.0)	1(1.8)	27(49)	31(56.3)
	Compleja	0(0.0)	1(1.8)	1(1.8)	5(9)	7(12.7)
HE con atipia	Simple	1(1.8)	1(1.8)	1(1.8)	5(9)	8(14.5)
	Compleja	1(1.8)	2(3.6)	2(3.6)	4(7.2)	9(16.3)
Total		5(9.0)	4(7.2)	5(9.0)	41(74.5)	55(100)

Fuente: Expedientes clínicos.

Al efectuar el cruce entre los signos y síntomas con el diagnóstico histopatológico, se observó que el sangrado uterino anormal, fue el dato clínico más frecuente en todos los tipos de hiperplasia endometrial prevaleciendo con un 30% en la hiperplasia simple sin atipia (Tabla 4).

Tabla 4. Relación entre signos, síntomas clínicos y diagnostico histopatológico

Características Clínicas	Diagnóstico histopatológico				Total
	HE sin atipia		HE con atipia		
	Simple	Compleja	Simple	Compleja	
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
Dolor pélvico crónico.	8 (14.5)	2 (3.6)	2(3.6)	4(7.2)	16 (29)
Sangrado uterino anormal.	30(54.5)	5(9)	7 (12.7)	8(14.5)	50 (90.9)

Fuente: Expediente clínico.

Al analizar la relación del diagnóstico histopatológico y antecedentes de enfermedades ginecológicas, encontramos que el 25.4% de pacientes con hiperplasias endometriales presentó enfermedad ginecológica asociada, siendo los tumores ováricos los más frecuentes en 18.1%, predominando la asociación de estos con la hiperplasia simple sin atipia en 40% de los casos (Tabla 5).

Tabla 5. Diagnóstico histopatológico y antecedentes de enfermedades ginecológicas.

Diagnóstico histopatológico		Antecedentes de Enfermedades Ginecológicas			
		Tumores de ovario	Pólipos endometriales	Miomatosis Uterina	Total
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
HE sin atipia	Simple	4 (40)	1(1.8)	0(0)	5(9)
	Compleja	2(3.6)	0(0)	0(0)	2(3.6)
HE con atipia	Simple	1(1.8)	1(1,8)	1(1.8)	3(5.4)
	Compleja	3(5.4)	0(0)	1(1.8)	4(7.2)
Total		10(18.1)	2(3.6)	2(3.6)	14(25.4)

Fuente: Expedientes clínicos.

Al relacionar la presencia de enfermedades crónicas con el diagnóstico histopatológico de hiperplasia endometrial, encontramos que el 41.8% presentó enfermedades crónicas, siendo la obesidad la más frecuente con 18%, seguida por la diabetes mellitus con 9%, siendo estas dos patologías las que predominaron con igual porcentaje de 9% en la hiperplasia endometrial simple sin atipia, mientras que la hipertensión arterial se presentó en 3.6% de hiperplasia simple con atipia (Tabla 6).

Tabla 6. Diagnóstico histopatológico y enfermedades crónicas.

Diagnóstico histopatológico		Enfermedades Crónicas.				
		Diabetes mellitus.	HTA.	Obesidad.	Hipotiroidismo.	Total
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
HE sin atipia	Simple	5(9.0)	1(1.8)	5(9.0)	1(1.8)	12(21.8)
	Compleja	0(0.0)	1(1.8)	2(3.6)	1(1.8)	4(7.2)
HE con atipia	Simple	0(0.0)	2(3.6)	0(0.0)	1(1.8)	3(5.4)
	Compleja	0(0.0)	0(0.0)	3(5.4)	1(1.8)	4(7.2)
Total		5(9.0)	4(7.2)	10(18)	4(7.2)	23(41.8)

Fuente: expedientes clínicos.

De igual manera, cruzamos los hallazgos ultrasonográficos con el diagnóstico histopatológico donde observamos que el 25.5% de pacientes con hiperplasia endometrial están correlacionados con la hiperplasia endometrial simple sin atipia, seguido por el engrosamiento endometrial y endometrio normal con 16.4% y 10.9% respectivamente en el mismo tipo de hiperplasia (Tabla 7).

Tabla 7. Hallazgos ultrasonográficos y diagnóstico histopatológico de hiperplasia endometrial en la población de estudio.

Diagnóstico Ultrasonográfico	Diagnóstico histopatológico				Total
	HE sin atipia		HE con atipia		
	Simple	Compleja	Simple	Compleja	
	n	n	n	n	n (%)
Engrosamiento endometrial	9(16.4)	3(5.5)	1(1.8)	2(3.6)	15 (27.2)
Hiperplasia endometrial	14(25.5)	2(3.6)	2(3.6)	1(1.8)	19 (34.5)
Endometrio Normal	6(10.9)	1(1.8)	4(7.3)	0(0.0)	11 (20)
Adenomiosis	1(1.8)	0(0.0)	1(1.8)	3(5.5)	5 (9)
Pólipos endometriales	1(1.8)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.8)	2 (3.6)
Miomatosis uterina	0(0.0)	1(1.8)	0(0.0)	2(3.6)	3 (5.4)
Total	31 (56.4%)	7(12.7%)	8(14.5%)	9(16.3%)	55(100%)

Fuente: expedientes clínicos.

DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.

En nuestro estudio encontramos que el grupo de edad predominante estuvo comprendido entre 40 a 55 años, seguido por el grupo de 24 a 39 años, lo que demuestra una coincidencia en la edad de diagnóstico, cuando comparamos este resultado con los encontrados en otros estudios a nivel internacional, ya que la tendencia en la aparición de la enfermedad está en relación a la etapa de la perimenopausia, cuando los ciclos menstruales se transforman en irregulares y se hace necesaria la terapia de restitución hormonal que por lo general ha sido referida por la literatura internacional que en su mayoría carece de oposición progestágena .[2,13,14.]

Al realizar los cruces de variables en cuanto a la edad y el tipo histológico de la hiperplasia endometrial al momento del diagnóstico observamos que en todos los grupos de edades se destacó la hiperplasia endometrial simple sin atipia, obteniendo el grupo etario de 40 a 55 años un 30.9% y 12.7% tanto en los grupos de 24 a 39 años y las pacientes mayores de 56 años para el mismo tipo de hiperplasia. En cambio los tipos histológicos con atipia citológica fueron observados en grupos de edades más jóvenes, siendo la hiperplasia simple con atipia la más frecuente en el grupo de edad de 24 a 39 años y la hiperplasia compleja con atipia predominó en el grupo de 40 a 55 años, siendo menos frecuente esta última en el grupo de edad ≥ 56años. Esto sugiere eficiencia en la captación temprana y oportuna de las pacientes con hiperplasia endometrial, especialmente las formas atípicas las cuales fueron diagnosticadas en edades 16 años antes de la edad esperada histopatológico, que si bien es cierto, esta patología puede aparecer a cualquier edad, sucede todo lo contrario a lo reportado por la literatura mundial que comunica que la atipia citológica especialmente la hiperplasia compleja con atipia es más frecuente en mujeres mayores de 60 años, adquiriendo importancia en el pronóstico de hiperplasia endometrial al identificar

una lesión que podría progresar a carcinoma endometrial en un período de 4 años si no es tratada[43.]

En cuanto a las características clínicas encontrada en nuestras pacientes tenemos que el 70.8% de las pacientes que fue diagnosticada con hiperplasia endometrial refirió haber usado estrógenos exógenos, de estas el 49% lo hizo en la forma de anticonceptivos orales y el 21.8 como terapia de reemplazo, siendo la hiperplasia endometrial simple con atipia la más frecuente en las que habían usado anticonceptivos orales y la hiperplasia simple sin atipia la que predominó en las que habían usado terapia de reemplazo hormonal, lo cual se corresponde con lo reportado por estudios internacionales que relacionan el uso estrógenos exógenos sin oposición con el desarrollo de la hiperplasia endometrial pero difiere en el tipo, ya que señalan que el uso de terapia de reemplazo hormonal es más frecuentemente relacionado con este diagnostico ya que aumenta su incidencia en 6 a 8 veces y en nuestro estudio se encontró predominio del uso de anticonceptivos orales lo cual puede explicarse porque el diagnostico se realizó en pacientes con edades más jóvenes para la edad de diagnostico esperada las que consumen este tipo de hormonas con fines contraceptivos. [15,16.] El 76%, presentaban sangrado uterino anormal, 74.5% eran multíparas, el 41.8% padecía enfermedades crónicas dentro de las cuales predominó la obesidad con 18% y la diabetes mellitus con 9%, el 18.1% era portadora de tumores de ovario, lo cual evidenció que aún cuando el sangrado uterino es un signo inespecífico de hiperplasia endometrial los datos recopilados en la historia clínica y la exploración general son de valiosa utilidad para establecer los nexos y sospechar el diagnóstico clínico y así seleccionar los medios diagnósticos más adecuados de forma oportuna, sin embargo al realizar los cruces de variables observamos que a mayor número de características clínicas asociadas presentes en las paciente hubo mayor presencia de hiperplasia endometrial. Esto se respalda con lo descrito en la literatura en la que está demostrada una asociación de hiperplasia endometrial con la presencia de factores de riesgo para esta entidad[3, 6,14, 16, 18.]

En el estudio ultrasonográfico, observamos que las pacientes con hiperplasia endometrial simple sin atipia en un 25.5% de ellas tenían el diagnóstico de hiperplasia, seguida por el engrosamiento endometrial para el mismo tipo de hiperplasia. En relación a la hiperplasia endometrial, se prefiere el ultrasonido transvaginal y en nuestro medio el que se utiliza es el de abdomen y pelvis, siendo el primer medio diagnóstico auxiliar a considerar cuando se nos presenta una paciente con sangrado uterino anormal, principalmente para la realización de un diagnóstico temprano, debido a esto se considera dejar este medio diagnóstico como auxiliar y apoyo en el diagnóstico de la hiperplasia endometrial, pero el diagnostico definitivo sigue siendo el estudio histopatológico como lo sugiere la literatura científica[39, 41.]

CONCLUSIONES.

- El diagnóstico de hiperplasia endometrial en nuestra población se realiza de los 40 a los 55 años, coincidiendo con la edad de aparición más frecuente de esta patología de acuerdo al estándar internacional. La población de pacientes con hiperplasia endometrial en el período de estudio fue de predominio urbano. La actividad predominante fue la de ama de casa con un 60% de los casos.

- Clínicamente las pacientes presentan predominantemente sangrado uterino anormal y a mayor cantidad de antecedentes clínicos presentes, hubo un mayor porcentaje de hiperplasia endometrial simple sin atipia diagnosticada. Es importante investigar el antecedente uso de estrógenos exógenos
- El estudio ultrasonográfico realizado en el 100% de los casos, solamente aportó un 25.5% de orientación hacia el diagnóstico de hiperplasia endometrial simple sin atipia.
- El diagnostico definitivo lo aporta siempre el estudio histopatológico.

RECOMENDACIONES.

- Implementar campañas de sensibilización a la población femenina mayor de 40 años de edad, con sangrado uterino anormal para que acudan a las unidades de salud a realizarse chequeos integrales dirigidos a la detección oportuna de lesiones precursoras del cáncer de endometrio.

- Integrar el ultrasonido transvaginal, como un medio diagnóstico auxiliar de rutina en el estudio de las pacientes perimenopáusicas especialmente aquellas con factores de riesgo para hiperplasia endometrial, en las unidades del ministerio de Salud y así promover la conjugación de estudios clínicos, ultrasonográficos e histopatológicos**.**

- Realizar estudios orientados a investigar algún tipo de asociación entre la hiperplasia endometrial y factores de riesgo en nuestra población, esto fundamentado en los hallazgos del presente estudio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1- Hiperplasias endometriales: Pólipos. En: Protocolos de Obstetricia de la SEGO 1998.

2- Reed SD, Newton KM, Clinton WL, et al. Incidence of endometrial hyperplasia. Am J Obstet Gynecol 2009; 200: 1.e1-e6.

3- Mazur M, Kurman R, Diagnosis of Endometrial Biopsies and curettings: Endometrial hyperplasia, Endometrial Intraepithelial Carcinoma and Epithelial Cytoplasmatic Changes, Springer, Second edition, 2005.

4- Berek J, Berek Novak's Gynecology: Uterine Cancer, Mc GrawHill, 14th edition. 2007.

5- Tressera F, et al, Endometrial Hyperplasia with Secretory Changes in Gynecologic Oncology 2003; 88:386-393.

6- Kurman R, et al, The Behavior of Endometrial Hyperplasia. A long - term study of "untreated" Hyperplasia in 170 patients. In Cancer, 1985; 56:403-412.

7- Lidor A, et al, Histopathologic findings in 226 women with postmenopausal uterine bleeding. Acta Obstet Gynecol Scand 1986; 65:41-3.

8- Schroeder R, Endometrial Hyperplasia in relation to Genital function, American Obstetric Gynecology, 1954; 68: 299-309 6- Hughes J, Endometrial Cancer: Hormonal factors, The Perimenopausal` Windows of risk˝an isoflavones, Jour of ClinEndocr 87: 2-20.

9- Berríos E. Serie de casos de Hiperplasias endometriales, 1995, H.E.O.D.R.A - León. UNAN-León: Tesis. 1996.

10- Arce M. Aporte de los estudios histopatológicos en el diagnóstico de la hemorragia uterina anormal en pacientes atendidas en el departamento de Ginecología. 1999, H.E.O.D. R. A.- León. UNAN- León: Tesis. 2000.

11- Méndez J. Factores de riesgo de hiperplasia endometrial H.E.O.D.R.A. 2006-2008.León. UNAN- León: Tesis (Especialista en Patología). 2008.

12- García E, et al. Hiperplasia Endometrial: Análisis de Serie de Casos en Biopsia Endometrial.Rev Chil Obstet Ginecol.2010; 75(3):146-52.

13- Haven S, Hemorragia Uterina Disfuncional en Manual de Ginecología Ambulatoria, Interamericana Mc GrawHill, 1992,2da edición.

14- Kurman J, Hedrick L, Ronnett (Eds.) B, Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. New York. Springer, Sixth Edition, 2011; 8: 360-66.

15- The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. JAMA 1996; 275:370-5.

16- Unfer V, et al. Endometrial effects of long-term treatment with phytoestrogens: a randomized, double-bind, placebo- controlled study. Fertil Steril 2004; 82:256-7.

17- Petridou E, et al. Leptin and body mass index in relation to endometrial cancer risk. Ann Nutrit Metabol 2002; 46:147-51.

18- Carreras R, Mancebo G. Obesidad y Cáncer de Endometrio. Med Clin (Barc) 2007; 128(5):176-7.

19- Hernández A, Nueva valoración del endometrio en la infertilidad: La patología de la hemorragia en Ginecología y Obstetricia, Interamericana 1984, Capitulo 9 y 10.

20- Horn L, Meinel, A, Handzel R, Einenkel J. Histopathology of endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma: An update. Ann Diagn Pathol 2007; 11:297-311.

21- Sansal I, Sellers W. The Biology and Clinical Relevance of the PTEN tumor Suppressor Pathway. J Clin Oncol 2004; 22:2954-63.

22- Maxwell G, Mutation of the PTEN tumor suppressor gene in endometrial hyperplasias. Cancer Res 1998; 58:2500-3.

23- Yoshinaga K, et al, The PTEN, BAX, and IGFIIR genes are mutated in endometrial atypical hyperplasia. Jpn J Cancer Res 1998; 89:985-90.

24- Leslie NR, Downes CP. PTEN: the down side of PI 3- kinase signalling. Cell Signal 2002; 14:285-95.

25- Bergeron C, et al M. A multicentric European study testing the reproducibility of the WHO classification of endometrial hyperplasia with a proposal of a simplified working classification for biopsy and curettage specimens. Am J Surg Pathol 1999; 23:1102- 8.

26- Mutter G, Altered PTEN expression as a diagnostic marker for the earliest endometrial precancers. J Natl Cancer Inst 2000; 92:924-30.

27- Niemann T, bcl-2 expression in endometrial hyperplasia and carcinoma. Gynecol Oncol 1996; 63:318-22.

28- Maruo T, Laoag-Fernandez J, Pakarinen P. Effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system on proliferation and apoptosis in the endometrium. Hum Reprod 2001; 16:2103-8.

29- Silverberg S. Problems in the differential diagnosis of endometrial hyperplasia and carcinoma. Mod Pathol 2000; 13:309-27

30- Sherman M. Theories of endometrial carcinogenesis: a multidisciplinary approach. Mod Pathol 2000; 13:295- 308.

31- Trimble C, et al. Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hiperplasia. Cancer. 2006; 106:812-9.

32- Weidner N, et al, Uterus: Endometrial Hyperplasia. Modern Surgical Pathology, 2nd ed., 2009; 37: 1306-1308.

33- Gattuso P et al, Differencial Diagnosis in Surgical Pathology, SAUNDERS ELSEVIER 2nd ed. 2010; 12:131.

34- Rosai J, Uterus corpus. Rosai and Ackerman′s Surgical Pathology. Mosby. 9th edition.2004; 19: 1579-82.

35- Baltazar E, Hyperplasia de Endometrio en Patología de Endometrio.

36- Silverberg S, Kurman R, Tumors of the uterine corpus and gestational trophoblastic disease. Atlas of Tumors Pathology, Armed Forces Institute of

Pathology, Washington DC, EDITORIAL ADVISORY BOARD, 1992.Third Series, Fascicle 3 Page 18-33.

37- Dallenbach G, editors. Atlas of Endometrial Histopathology. Third Edition. New York: Springer.2010: 70-108

38-Tavassoli F, Devilee P. IARC WHO Classification of Tumors. Pathology and genetics. Tumours of the Breast and Female Genital Organs. 3ed. Lyon: IARC Press. 2003; 4: 228-30.

39-Anquioni S, Loddo A, Milano F, et al. Detection of bening intracavitary lesions inpostmenopausal women with abnormal uterine bleeding: a prospective comparative study on outpatient hysteroscopy and blind biopsy. J Minimaly Invasive Gynecology, 2008; 15(1): 87-91.

40- Jiménez J, et al. Hiperplasia endometrial y carcinoma de endometrio. En: Manual de Histeroscopía diagnóstica y quirúrgica (SEGO). Madrid 2008: 99-106.

41-Martínez P,et al. ¿Hiperplasia endometrial atípica o adenocarcinoma de endometrio? Un reto. Servicio de Ginecología. Instituto Valenciano de Oncología. Valencia. España. Disponible en: www.elsevier.com

42-Escribano J, et al. Indicaciones y contraindicaciones de la histeroscopia. En: Manual de Histeroscopia diagnóstica y quirúrgica (SEGO). Madrid 2008: 45-56.

43-Manrique M. Hiperplasia Endometrial: tipos, diagnóstico y tratamiento. Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves.Granada. 2009. Disponible en: http://www.hvn.es/servicios_asistenciales/ginecologia_y_obstetricia/ficheros/cr.hiperplasia_endometrial.pdf

ANEXOS.

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

Correlación clínica, ultrasonográfica e histopatológica de la hiperplasia endometrial en pacientes diagnosticadas en el Departamento de Patología H.E.O.D.R.A- León, Enero 2009 a Enero 2012.

Características generales.

N^0 de ficha_____ Procedencia Urbano____ Rural_____

Edad: _____ Ocupación: Ama de casa _____

Obrera_____ Oficinista: _____

Características clínicas

G: P: A: C: FUR: Menarca:

¿Sus períodos menstruales han sido regulares?

Si_____ No_____

¿Ha presentado o presenta actualmente alguna de las siguientes alteraciones?

Dismenorrea: Si__ No___ Polimenorrea: Si___ No___

Dispareunia: Si__ No___ Hipermenorrea: Si__ No___

¿Ha sido diagnosticada previamente con alguna de las siguientes enfermedades crónicas?

Si_____ No_____

Hipertensión arterial_____ Diabetes mellitus_____ Obesidad_____

Hipotiroidismo_____

¿Ha sido diagnosticada previamente con alguna de las siguientes enfermedades ginecológicas?

¿Tumores ováricos?: Si____ No____
¿Cuál?_____

Pólipos endometriales: Si___ No___

Miomatosis Uterina: Si____ No____

¿Ha tenido algún tipo de cirugía ginecológica?

Si___ No__ ¿Cuál?_____

¿Ha usado estrógenos exógenos?

Si_____ No_____

Anticonceptivos orales, Si_____ No_____

Terapia de restitución hormonal. Si_____ No____

Diagnóstico histopatológico:

Hiperplasia Endometrial sin atipia: Simple: _____

Compleja: _____

Hiperplasia Endometrial atípica: Simple: _____

Compleja: _____

Diagnóstico Ultrasonográfico: _____

Grosor del endometrio: ≤5mm _____.

6-15mm_____

≥16mm_____