

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
UNAN – LEON

MONOGRAFÍA PARA OPTAR AL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN PATOLOGÍA

FACTORES DE RIESGO DE HIPERPLASIA ENDOMETRIAL.

HEODRA 2006 – 2008.

AUTORA: Dra. Jenny Carlota Méndez

TUTOR: Dr. Juan Munguía Barrera

Patólogo

ASESOR: Dr. Arnoldo Toruño Toruño

Master en salud Pública

León, Febrero 2008.

DEDICATORIA

DEDICO ESTE TRABAJO A TODOS LOS ESTUDIANTES E INTERESADOS QUE TENGAN POR BIEN CONSULTAR LAS PÁGINAS DE ESTA MONOGRAFÍA Y TOMAR EN CUENTA EL ESFUERZO REALIZADO

AGRADECIMIENTO

PRIMERO AGRADESCO A MI MADRE POR HABERME DADO EL SER Y ESTAR CONTIGO EN CADA FASE DE MI FORMACIÓN.

SEGUNDO AGRADESCO A MI TUTOR POR PERMITIRME LA OPORTUNIDAD DE TRABAJAR JUNTOS.

AGRADESCO A LA FAMILIA DE PATOLOGÍA POR CONTRIBUIR A MI ENTRENAMIENTO DURANTE LOS TRES AÑOS DE STUDIO

DE MANERA ESPECIAL AGRADESCO A MI ASESOR POR SU INFINITA PACIENCIA. ASÍ MISMO CONSIDERO EL APOYO BRINDADO POR LA LICENCIADA MARIANA LÓPEZ (P. h. d).

FINALMENTE Y NO MENOS IMPORTANTE A TODAS LAS PACIENTES QUE PARTICIPARON PARA HACER EFECTIVO ESTE TRABAJO.

RESUMEN

El propósito de este estudio es identificar y evaluar factores de riesgo de hiperplasia endometrial en las pacientes que acuden al HEODRA con historia de sangrado uterino anormal.

Se estudiaron 59 parejas (casos y controles), los casos fueron aquellas pacientes con diagnósticos de hiperplasia endometrial confirmados por anatomopatología y los controles serían mujeres que también acudieron al mismo hospital pero sin evidencia clínica de hiperplasia endometrial, aunque con edades que no diferían en más de tres años la edad de los casos. La información se obtuvo mediante la entrevista con cada paciente previo consentimiento.

Los resultados del estudio en nuestro medio demuestran que enfermedades como: la obesidad (OR 3.2, IC 95% 1.18 – 8.74), la hipertensión (OR 3.25, IC 95% 1.06 – 9.97) y los ovarios poliquísticos (OR 19, IC 95% 1.11 – 326.46) tuvieron asociación estadísticamente significativa con la hiperplasia endometrial, siendo la hiperplasia simple sin atipia el diagnóstico histológico más común, no obstante las hiperplasias atípicas representaron una cuarta parte de los diagnósticos.

Así mismo se observó que el 27.4% de las hiperplasias endometriales se atribuyen a la obesidad de las pacientes, el 41.8% a la hipertensión y el 79.8% a aquellas pacientes con diagnóstico histológico de ovarios poliquísticos.

Se concluye por tanto que la obesidad, la hipertensión y los ovarios poliquísticos son potenciales factores de riesgo para hiperplasia endometrial en las pacientes de nuestro medio.

Debido a lo que recomendamos educar a la población para la prevención de las principales condiciones que han sido identificadas como factores de riesgo de la hiperplasia endometrial.

INDICE

| | |
|---------------------------------|----|
| Introducción..... | 1 |
| Antecedentes..... | 3 |
| Planteamiento de problema..... | 6 |
| Justificación..... | 7 |
| Hipótesis | 8 |
| Objetivo general..... | 9 |
| Marco teórico | 10 |
| Material y método..... | 21 |
| Resultados..... | 25 |
| Discusión..... | 34 |
| Conclusiones..... | 36 |
| Recomendaciones..... | 37 |
| Referencias bibliográficas..... | 38 |
| Anexos..... | 41 |

INTRODUCCIÓN

La hiperplasia endometrial es una entidad clínica importante, por que a mediano plazo y si se asocia a atipia celular podría progresar hacia carcinoma endometrial debido a la exposición de altos niveles de estrógenos endógenos y bajos niveles de progesterona.

El ciclo menstrual normal es el reflejo del balance adecuado entre la acciones proliferativas de los estrógenos y los antiestrógenos (progesterona), transformando las acciones sobre el endometrio. Los estrógenos producen proliferación endometrial y la progesterona da sostén al estroma y actúa como antiestrógeno para evitar una proliferación excesiva, así regula la altura del endometrio.

El funcionamiento normal del cuerpo lúteo es un prerrequisito para la producción normal de progesterona en la que su retorno depende de una ovulación exitosa. Durante el ciclo menstrual anovulatorio en el que hay desarrollo inadecuado del cuerpo lúteo los estrógenos actúan sin oposición por la progesterona, algunas veces por períodos largos. La progesterona se opone a la acción proliferante de los estrógenos y produce disminución de la expresión de los mismos por ruptura y disminución en su síntesis. Se ha demostrado que un descenso en el ciclo de la progesterona resulta en excesivo crecimiento del endometrio, lo que puede iniciar una hiperplasia endometrial si persiste el estímulo ⁽¹⁾

Los factores que influyen los altos niveles estrogénicos pueden ser patológicos (obesidad, diabetes, y otras anomalías metabólicas), iatrogénicas (terapia de sustitución hormonal, uso de drogas para la fertilidad), relacionados a eventos menstruales – reproductivos (menopausia tardía), o hábitos en el estilo de vida. Por lo tanto los factores que afectan el carcinoma y la hiperplasia del endometrio se conoce que son al menos en parte, similares.

Sin embargo, se ha sugerido que los factores de riesgo para estas dos condiciones difieren al considerar la historia reproductiva, desde que la paridad parece ser un factor protector para el carcinoma pero no para la hiperplasia endometrial.⁽²⁾

Hallazgo clínico frecuente es el sangrado transvaginal anormal, causa de preocupación entre las pacientes ya que casi siempre lo asocian a neoplasia cervical, sin embargo se ha visto que un 5-10 % de las pacientes con hemorragia anormal en la posmenopausia presentan hiperplasia endometrial.⁽³⁾

ANTECEDENTES

Se han encontrado pocos estudios sobre hiperplasia endometrial en nuestro medio, por lo que a continuación se citan algunas referencias externas

Uno de los más tempranos reporte sobre hiperplasia endometrial publicado por Schroeder en 1954 estuvo asociado a los inadecuados niveles de progesterona, se estudiaron 3295 pacientes con hiperplasia endometrial quística, de éstas se pudieron obtener 34 pares de ovario para estudio histológico y de éstos ninguno de los 34 ovarios mostró signos de actividad del cuerpo lúteo.⁽⁴⁾ La incidencia de la hiperplasia endometrial quística ha sido demostrado que incrementa en la adolescencia y entre los 40 y 50 años cuando los ciclos anovulatorios son mas propensos a ocurrir.⁽⁴⁾

Basado en un estudio prospectivo histórico de Kurman, publicado en 1985 donde se evaluó la conducta de todos los grados de hiperplasia endometrial en 170 pacientes se observó que la estimulación estrogénica sin oposición parece jugar un importante rol en la etiología de la enfermedad desde que aproximadamente el 30% de las mujeres jóvenes de este estudio con hiperplasia endometrial tenían evidencia de ovarios poliquísticos y el 14 % de las mujeres perimenopáusicas habían recibido estrógenos exógenos.⁽²⁾

Un estudio caso-control sobre factores de riesgo para hiperplasia endometrial realizado en la universidad de Milan durante 1990 a 1999 y publicado por Ricci E. y col, incluyó 129 casos con hiperplasia endometrial y 258 controles; de acuerdo a la edad y las variables seleccionadas se observó que las mujeres con historia de sustitución hormonal (OR 3.1), obesidad (OR 2.7), diabetes (OR 2.4), y la paridad (OR 1.8) incrementan el riesgo de hiperplasia endometrial, aunque los dos últimos hallazgos no fueron estadísticamente significativos. La hiperplasia endometrial no estuvo significativamente asociada con la historia de hipertensión, el uso de anticonceptivos orales, o historia familiar de cáncer de mama, endometrio u ovario. En este estudio también se incluyeron el nivel socioeconómico, y el fumado.⁽⁵⁾

Un estudio doble ciego fue conducido en 1994 para evaluar el impacto de 20 mg de tamoxifeno por día, sobre el útero y ovarios de 111 mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de desarrollar cáncer de mama; durante un período de 3-75 meses, el 16% de las pacientes tratadas con tamoxifeno desarrollaron hiperplasia atípica y ninguna de las pacientes del grupo placebo desarrollaron hiperplasia endometrial. ⁽⁶⁾

En un segundo estudio caso-control hubo un incremento cerca de 2 veces en el riesgo de cáncer de endometrio en pacientes diabéticos vs no diabéticos, de 13 estudios epidemiológicos entre 1958 y 1990 se encontró una alta incidencia de diabetes mellitus en los casos con respecto a los controles, pero la diferencia alcanza significación estadística solamente en 3. El porcentaje de mujeres con cáncer de endometrio reportado en la historia de diabetes mellitus presenta un rango de 6-23%.⁽⁷⁾

Fraguhar y col. en un estudio realizado retrospectivamente entre 1995 y 1997, encontraron que de 1033 pacientes, 46 eran casos de hiperplasia endometrial y 5 casos de cáncer de endometrio, independiente de los casos los principales factores de riesgo involucrados fueron: edad mayor de 45 años (OR 3.1), peso mayor de 90 Kg. (OR 5.5), historia de infertilidad (OR 3.6), nuliparidad (OR 2.8), historia familiar de cáncer de colon (OR 5.0), ésta última no fue estadísticamente significativa. ⁽⁸⁾

En un estudio observacional realizado por Lotfi Slend en el 2004 se encontró que de 152 pacientes con hiperplasia endometrial el promedio en edad fue 46.3 años, 15.8% de la mujeres fueron nulíparas, 36.8% diabéticas, 43.6% hipertensas y 48.7% fueron obesas (IMC mayor de 30); la mayoría de las muestras endometriales fueron de hiperplasia simple. En este mismo se estudió la relación del patrón haploide y el ciclo celular en los diferentes tipos de hiperplasia endometrial. ⁽⁹⁾

El roll del ejercicio físico en la protección de las hiperplasias de endometrio está poco claro, 10 de 11 estudios caso control sugieren que el ritmo moderado de ejercicio está asociado con la disminución en el riesgo. ^(10,11)

La asociación entre la alta dieta en fibra y el descenso de los niveles séricos de estradiol (E2) han sido estudiado y confirmados. ⁽¹²⁾

En 1995 en una serie de casos sobre hiperplasia endometrial en el departamento de patología del HEODRA, realizada por Dra. Emérita Berrios se observó que el sangrado transvaginal fue el síntoma más común y la forma histopatológica mas frecuente fue la hiperplasia simple quística en el 58%. ⁽¹³⁾

En el 2000 en el mismo departamento en un estudio de alteraciones histopatológicas en pacientes con hemorragia uterina anormal, realizado por la Dra. Verónica Arce se encontró que las hiperplasias endometriales constituyen la tercera causa de sangrado uterino anormal. ⁽¹⁴⁾

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuáles son lo principales factores de riesgo de hiperplasia de endometrio?

JUSTIFICACIÓN

Existen pocas referencias en nuestro país sobre el tema de estudio; además que el riesgo de progresión hacia adenocarcinoma de endometrio (lesión que constituye en el mundo desarrollado, el tumor maligno más frecuente del aparato genital femenino, vinculado con la acción estrogénica) es importante. Es por eso que consideramos de gran utilidad estudiar en nuestro medio el papel que juegan diferentes condiciones que en la literatura se presentan como de riesgo de la hiperplasia endometrial, esperando obtener información concreta que permita al personal médico actuar en la prevención de la enfermedad.

HIPÓTESIS

El riesgo de hiperplasia endometrial es mayor en mujeres que presentan las siguientes características:

- Nuliparidad
- Haber usado estrógenos
- Enfermedad poliquística del ovario
- Tumor de células de la granulosa
- Tumor del grupo tecoma-fibroma
- Hiperplasia cortical del ovario
- Obesidad
- Diabetes mellitus
- Hipertensión arterial
- hipotiroidismo

HIPÓTESIS NULA

El riesgo de hiperplasia endometrial es igual entre mujeres que presentan las características antes mencionadas, que entre las que no las tienen.

OBJETIVO GENERAL

Identificar factores de riesgo de las pacientes con diagnóstico histológico de hiperplasia endometrial, y valorar la importancia relativa de cada uno de ellos en nuestro medio.

Adicionalmente se pretende:

Mostrar las principales formas de obtención de la muestra de tejido para estudio anatomopatológico y la frecuencia de patrones histológicos de hiperplasia endometrial.

MARCO TEORICO

Definición

La hiperplasia endometrial es un crecimiento anormal del volumen endometrial como consecuencia de un incremento en la cantidad del tejido glandular acompañado de diferentes grados y combinación de alteraciones arquitecturales, que algunas veces incluye cambios citológicos atípicos. ^(15,16)

Clínicamente cursa con sangrado uterino anormal y excesiva pérdida sanguínea, lo que indica estado de infertilidad por anovulación la cual puede precederla o coexistir con ella. ^(3,17)

Etiología

La hiperplasia es el estado de la estimulación estrogénica elevada y mantenida 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.

La proliferación normal del endometrio ocurre sin oposición por la progesterona durante la fase folicular del ciclo, cerca del 13-14 días en mujeres jóvenes y de los 10-12 días en la mujeres mas viejas; en la fase folicular tardía hay un pequeño aumento de progesterona dependiente de la granulosa dentro del folículo dominante, después la continua producción de progesterona es dependiente del cuerpo lúteo que tiende a ser dependiente de la hormona Luteínica , la producción de progestágeno domina en la fase lútea normal entre los 13-15 días.

El funcionamiento normal del cuerpo lúteo es un prerrequisito para la producción normal de progesterona en la que su retorno depende de una ovulación exitosa. Durante el ciclo menstrual anovulatorio en el que hay desarrollo inadecuado del cuerpo lúteo los estrógenos actúan sin oposición por la progesterona, algunas veces 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 en su síntesis. En un ciclo anovulatorio el efecto prolongado de los estrógenos sobre el endometrio causa proliferación anormal e hiperplasia.

Los niveles en fase lútea de estrógenos y progesterona, ambos causan la formación de un epitelio secretor maduro y decidualización del estroma necesario para la implantación. Se ha demostrado que un descenso en el ciclo de la progesterona resulta en excesivo crecimiento del endometrio, una vez que el endometrio es mayor que el sostén del estroma ocurre hemorragia excesiva y prolongada. (1, 18, 19)

En la práctica clínica los progestágenos se usan para: regular el ciclo menstrual, como tratamiento del sangrado uterino disfuncional, en la anticoncepción y por supuesto en el manejo del carcinoma e hiperplasia endometrial. (20)

Algunos investigadores han demostrado que la expresión del bcl-2 en la fase proliferativa del endometrio normal, está incrementada en la hiperplasia endometrial. (6,32)

Algunos factores de riesgo se han asociado al desarrollo de la hiperplasia y el carcinoma de endometrio:

- Nuliparidad*
- Menopausia tardía
- Patología de ovario: enfermedad de ovario poliquístico, tumor de célula de la granulosa, hiperplasia cortical del estroma ovárico, tumor del grupo tecota-fibroma.
- Tratamiento de estrógenos sin oposición
- Obesidad
- Diabetes mellitus
- Hipertensión arterial
- Hipotiroidismo^(3,5,21,22)

*algunos autores consideran que la paridad es un factor protector para el carcinoma pero no para la hiperplasia endometrial. (5)

La hiperplasia endometrial usualmente ocurre en edades peri y posmenopáusicas, raramente las adolescentes desarrollan hiperplasia atípica. ⁽²¹⁾

La ocurrencia de hiperplasia endometrial quística ha sido revisada en adolescentes, y solamente el 5.3% de casos por año fueron diagnosticados en una población de 1.100.000 en un período de 10 años, ésta representa el 4% de todos los casos de sangrado uterino anormal en adolescentes. ⁽²³⁾

El 90% de las mujeres adolescentes y perimenopáusicas presentan ciclos menstruales anovulatorios, las primeras suelen representar un eje hipotálamo-hipofisio-ovárico inmaduro que causa anovulación y después de los 13 años el 80% de los ciclos son anovulatorios en el primer año, la principal manifestación clínica es hemorragia disfuncional, sin embargo a la exploración el examen físico es normal; pacientes mayores de 30 años y ocasionalmente algunas mayores de 20 años con períodos frecuentes, prolongados y excesivos muestran a menudo datos de hiperplasia, asociados a los altos niveles de estrógenos endógenos por anovulación prolongada, las pacientes jóvenes también pueden presentarse con incrementados niveles de estrógeno secundario a la conversión periférica de androstenediona en el tejido adiposo (pacientes obesas). ^(6, 18, 21)

En la perimenopausia como los folículos no alcanzan la ovulación cesa la función del cuerpo lúteo y con los niveles de estrógeno en menor concentración en comparación con los años reproductivos, pero sin oposición por la progesterona producen proliferación endometrial. ⁽¹⁸⁾

La enfermedad poliquística del ovario, tumores funcionantes de ovario (tumor de células de la granulosa, hiperplasia cortical del estroma, y tumores del grupo tecomafibroma dan lugar a hiperplasia endometrial. ^(3, 19, 22, 24, 32)

Enfermedad poliquística del ovario

El 35.7 % de las mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos tienen hiperplasia endometrial, sin embargo existen cifras variables en diferentes literaturas.

La principal alteración histotológica en el síndrome de ovarios poliquísticos es la presencia de numerosos folículos quísticos o quistes foliculares. Cuando esto se asocia a oligomenorrea, se ha aplicado la denominación de síndrome de Leventhal. En estas pacientes falta prolongadamente la ovulación, hay obesidad en un 40%, hirsutismo en un 50 % y raras veces virilización.

Morfología: los ovarios suelen tener un tamaño doble al normal, son de color blanco grisáceo, su corteza externa es lisa y están tachonados por quistes subcorticales de 0.5 a 1.5 cm. de diámetro. Histológicamente la corteza muestra un engrosamiento superficial por debajo de la cual se encuentran innumerables quistes foliculares con hiperplasia de la teca interna (hipertecosis folicular). La ausencia de cuerpo lúteo es un hecho frecuente e inconstante.

(3, 19, 21, 25, 26, 32).

Tumor de células de la granulosa

Neoplasia ovárica, formada por células de la granulosa y de la teca con diferentes grados de diferenciación, constituyen alrededor de un 5% de todos los tumores de ovario. Aunque pueden descubrirse a cualquier edad, dos tercios ocurren en mujeres posmenopáusicas.

Morfología: suelen ser unilaterales, varían desde focos microscópicos hasta grandes masas sólidas y quísticas encapsuladas. Los tumores que son hormonalmente funcionantes son de color amarillo en la superficie de corte, debido a su contenido en lípidos.

Los elementos celulares de la granulosa de este tumor adoptan muchos tipos histológicos: células pequeñas, cuboides a poligonales, pueden crecer formando cordones, láminas o bandas anastomosadas, también se observan los cuerpos de call exner, cuando éstos son evidentes el diagnóstico es más sencillo. ^(3, 19, 21,25, 26)

La hipertecosis del estroma

También llamada (hiperplasia cortical del estroma ovárico), se observa comúnmente en mujeres posmenopáusicas, y puede combinarse con la enfermedad de ovario poliquístico en mujeres más jóvenes. Se caracteriza por aumento uniforme del ovario (hasta 7 cm), al corte muestran aspecto blanco bronceado. Suele haber afección bilateral y microscópicamente un estroma hiper celular con luteinización de las células de estroma. Las manifestaciones clínicas y los efectos sobre el endometrio son análogos a los de enfermedad de ovario poliquístico. ^(3, 19, 21,25, 26)

Tumores de grupo tecoma – fibroma

Estos tumores pueden englobarse dentro del término genérico de tumor del estroma y pueden presentar un patrón desde la proliferación predominante de células de la teca, hasta lesiones en la que sólo hay fibroblastos con presencia de cantidades variables de colágeno en la matriz extracelular.

Tecoma

Se presenta en paciente de edad avanzada, en comparación con los tumores de la granulosa, y excepcionalmente se presenta antes de la pubertad, y con poca frecuencia antes de los 30 años.

Aproximadamente la mitad de los casos cursan con manifestación de actividad hormonal con predominio de tipo estrogénico, y en algunos casos actividad androgénica

Macroscópicamente la lesión varía desde nódulos pequeños hasta lesiones de considerables dimensiones que llegan a sustituir la totalidad del órgano, al seccionar

predomina la coloración amarilla en diversas tonalidades, haciendo la salvedad cuando el tumor contiene escasa cantidad de lípidos, puede ser blanquecino o gris pálido.

Microscópicamente está constituido predominantemente por células similares a las de la teca interna del folículo, usualmente alternando con cierta cantidad de fibroblastos y en ocasiones, mostrando evidencias de luteinización de extensión y distribución variable.

Fibroma

Tumor estromal bien delimitado y constituido por una proliferación de células fusiformes (fibroblastos) con producción de cantidades variables de colágeno. ^{(3, 19, 21,25, 26).}

El tratamiento sustitutivo con estrógenos está indicado en pacientes con síntomas y signos de claro déficit estrogénico y que no tienen contraindicaciones absolutas a la estrógenoterapia. Sus principales indicaciones son:

1. Pérdida posmenopáusica de la masa ósea, (mujeres asintomáticas con alto riesgo de osteoporosis).
- 2.- Pacientes con menopausia prematura.
- 3.-Riesgo de aterosclerosis en posmenopáusicas.

La terapia de estrógenos exógenos sin oposición en la peri y posmenopausia y el desarrollo de hiperplasia endometrial están relacionados, este riesgo aumenta de seis a ocho veces si se utilizan estrógenos sin equilibrar. Esta incidencia depende de la dosis y duración del tratamiento. También se ha observado que el cese de la terapia estrogénica resulta en regresión del 90% de las mujeres con hiperplasia e hiperplasia atípica. ^(2, 3, 18)

Algunos inductores de la ovulación como el tamoxifeno y clomifeno podrían influir con el desarrollo de hiperplasia endometrial. El tamoxifeno ha sido usado exitosamente por

mas de 25 años como un tratamiento adjuvante para el cáncer de mama, de un 12.5-16 % de las pacientes tratadas con tamoxifeno desarrollan hiperplasia atípica ^(6, 27). Sin embargo son pocos los casos que se han reportado: 5 de 50 casos en pacientes con tumor de células de la granulosa se habían expuesto a tales drogas ⁽²⁸⁾; así mismo se ha demostrado que la hiperplasia endometrial sin atipia diagnosticada antes de la terapia endocrina para el cáncer de mama en pacientes menopáusicas mostró temprana y alta progresión hacia lesiones atípicas bajo la influencia del tamoxifeno. ⁽²⁷⁾

La obesidad en general pero no la distribución de la grasa corporal es un factor de riesgo para el desarrollo de hiperplasia compleja con o sin atípia y carcinoma de endometrio. La teoría que explica el riesgo se basa en los altos niveles circulantes de estrógenos vía a la conversión de androstenediona (E1) en el tejido adiposo y una disminución en los niveles circulantes de globulinas ligando de las hormonas sexuales (SHBG); en la perimenopausia la obesidad es un mayor factor de riesgo, al contrario de la obesidad en la premenopausia, muchos estudios sugieren que ésta está asociada con descensos en los niveles séricos de E1 y estradiol (E2)⁽¹⁾, Pero La insuficiencia de los niveles de progesterona en la fase lútea pueden ser un mayor factor de contribución en el incremento del riesgo en las pacientes premenopáusicas.

De otra manera la obesidad ha demostrado estar asociada con períodos menstruales irregulares, amenorrea, disminución de progesterona en fase lútea, esteroidogénesis y vía a interrumpir la ovulación. ^(3, 6, 18, 22, 29)

La historia de diabetes mellitus e hipertensión está relacionada a una más alta frecuencia de cáncer endometrial. Las mujeres con diabetes mellitus también muestran un incrementado riesgo para hiperplasia endometrial, sin embargo no se ha demostrado una relación sustancial entre la hiperplasia y la historia de hipertensión ⁽⁵⁾, excepto en un estudio donde se valoró el grosor endometrial en mujeres hipertensas, siendo éste estudio el primero que demuestra asociación entre la hipertensión y un incrementado grosor endometrial medido por ultrasonido. Otra posible vía que podría ser responsable del engrosamiento endometrial en pacientes con hipertensión, también

como en aquellas con obesidad e intolerancia a la glucosa es que la insulina juega un rol significativo en la esteroidogénesis ovárica y está asociado con el exceso de andrógenos ováricos. La influencia de la insulina sobre las células del estroma ovárico induce luteinización y las convierte en células más activas en la esteroidogénesis ⁽³⁰⁾. Otra patología que produce exposición prolongada a los estrógenos es el hipotiroidismo, pero aún no se ha encontrado asociación estadística. ^(3,22)

Se han encontrado al mismo tiempo factores que resultan protectores como: ritmo moderado de ejercicio, dieta regular en granos, frutas y vegetales frescos. ^(1, 10, 11, 31)

Clasificación de las hiperplasias endometriales

Muchas clasificaciones de hiperplasia endometrial han sido propuestas: Campbell and Barter (1961), hasta la de Kurman y Norris en (1985-1986), la clasificación que seguramente se prefirió y la cual ha sido aprobada por la OMS fue originalmente propuesta por Kurman y Norris, ésta se basó en los hallazgos arquitecturales y citológicos, dividiéndolas en hiperplasia simple y compleja y subdividiendo cada una en típica y atípica en base a sus hallazgos citológicos, esta clasificación ha sido criticada en base a su complejidad y pobre índice de reproducibilidad, sin embargo la decisión fue conservarla. ⁽²⁵⁾

La clasificación propuesta por la sociedad internacional de Patólogos Ginecólogos (Silverberg, 1988) es idéntica al esquema propuesto por Kurman unos años antes (1985), exceptuando la fusión de hiperplasia simple atípica (por su rareza) con la categoría diagnóstica de hiperplasia compleja atípica en una sola. En general se acepta que las hiperplasias pueden ser de dos tipos: hiperplasia simple e hiperplasia compleja (Scully, 1994, Anderson 2002c). En cada una puede o no haber atípia del epitelio de revestimiento glandular. ⁽¹⁷⁾

Según lo antes expuesto las hiperplasias endometriales se clasifican como:

📁 Hiperplasia simple

- . Sin atíпия
- . Con atíпия

📁 Hiperplasia compleja

- . Sin atíпия
- . Con atíпия

Hiperplasia simple

La mucosa presenta en la mayoría de los casos rasgos propios de la fase proliferativa; existe proliferación de todos los componentes del endometrio pero especialmente son las glándulas las que aumentan en número y volumen por unidad de volumen mucoso. Ello le da una configuración tortuosa y contornos ondulantes.

Las células de revestimiento glandular son más numerosas en la cual se pone en evidencia por un mayor grado de pseudo estratificación nuclear, los núcleos aparecen más activos y puede apreciarse hiper cromasia leve, los nucleolos son inconspicuos, la membrana nuclear es uniforme, la distribución de la cromatina es la habitual y se conserva la proporción núcleo citoplasma.

Las células estromales presentan grados variables de incremento en el número y volumen y sus límites aparecen imprecisos aunque el citoplasma es aparente. Al igual que el epitelio puede apreciarse un incremento en el número de mitosis. Los vasos sanguíneos arteriales de menor calibre muestran mayor grosor. ^(15, 17, 21, 22, 25, 26)

Hiperplasia compleja

El cambio estructural de mayor significado en este tipo de hiperplasia consiste en la configuración compleja de las glándulas (las glándulas proliferan y ramifican como imágenes en hoja de trébol) las cuales se encuentran en parte sin interposición de la estroma endometrial.

Las células de revestimiento epitelial son similares a las de la hiperplasia simple en cuanto al estroma es más escaso y algo más compacto.

Hiperplasia atípica

Se puede ver en cualquiera de los dos tipos pero comúnmente en la compleja. Las células epiteliales de configuración cilíndrica muestran grados variables de estratificación y anisocariosis con hiper Cromasia, los nucleolos son evidentes de mayor tamaño, a veces múltiples y en ocasiones marginados hacia la membrana nuclear, en casos de hiperplasia compleja se acentúa la configuración irregular, la atipia citológica en ausencia de hiperplasia compleja es designada como hiperplasia atípica simple.

(2,15, 17, 21, 22, 25, 26)

Para el anatomopatólogo resulta importante establecer la diferencia entre hiperplasia compleja y el adenocarcinoma bien diferenciado.

Comportamiento de las hiperplasias endometriales.

Las hiperplasias simples o complejas sin atipia son lesiones limitadas que regresan o persisten, el riesgo de carcinoma es considerablemente menor (1 y 3%) respectivamente. No es el caso de las hiperplasias endometriales atípicas que han sido bien estudiadas y se ha observado una nítida progresión hacia carcinoma hasta en un 29%. (3, 6, 13, 22)

Las hiperplasias atípicas no siempre tienen que seguirse de una conducta agresiva (histerectomía). En pacientes jóvenes en quienes se quiere conservar la fertilidad y en pacientes mayores con contraindicaciones para cirugía se puede indicar terapia hormonal con progestágenos y un estricto seguimiento de la paciente con biopsias regulares para observar la respuesta a la terapia. ^(21, 22, 25)

MATERIAL Y METODO

Tipo de estudio: Analítico, de casos y controles, pareados

- a) Se tomaron como casos: Pacientes con diagnóstico histopatológico de hiperplasia endometrial.
- b) Se tomaron como controles: Pacientes que acudieron al hospital escuela sin manifestaciones clínicas de hiperplasia endometrial, y que no difieran de la edad del caso por más de tres años.

Para captar los casos, la autora visitó diariamente el servicio de Ginecología durante el período comprendido entre enero del 2006 hasta enero del 2008, para identificar pacientes con sospecha de hiperplasia endometrial. Se procedió entonces a realizarles una entrevista para obtener información sobre su exposición o no a diferentes condiciones que se consideran pueden ser factores de riesgo de la enfermedad, usando para este fin el cuestionario que se presenta en los anexos. El diagnóstico de hiperplasia endometrial que no fue confirmado por anatomía patológica, permitió la exclusión de la paciente del estudio.

Las pacientes que no podían ser entrevistadas en el servicio de ginecología durante el fin de semana, lo fueron al momento de recibir el reporte de patología; y en casos excepcionales en que la entrevista no pudo ser efectiva se completó la información a través de una llamada telefónica o visita domiciliar previo consentimiento de la paciente o familiares.

Una vez que se confirmó por anatomía patológica un caso de hiperplasia endometrial, se procedió a buscar el control. Se buscó en las salas de Ortopedia, Cirugía y, eventualmente, en el servicio de emergencia, mujeres que no difieran en más de tres años de la edad del caso y que clínicamente no tenían hiperplasia endometrial. Cuando hubieron varias que llenaban ese requisito se hizo un sorteo, para seleccionar una.

Previo consentimiento y explicación de los fines del estudio, se procedió a llenarles el cuestionario.

Área del estudio: El estudio se realizó entre pacientes atendidas en el Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales.

Plan de análisis: Se realizó un análisis estadístico propio para estudios de casos y controles pareados, incluyendo los siguientes cálculos:

- Odds Ratio (OR)
- Límites de confianza (IC)
- Porcentaje de riesgo atribuible (PRA)

Para los casos de tablas de contingencia en las que se encontraban celdas con bajo número de observaciones se empleó la corrección de Yates.

Fórmulas utilizadas:

1. OR: s/t (ver cuadro 1-1)
2. PRA: $b(or-1)/b(or-1)+1*100$

Donde b = proporción de la población total expuesta al factor. ⁽³³⁾

3. Página web: Richard Lowry, web site for statistical computation in [http:// faculty.vassar. edu/ lowry/ propcorr.html](http://faculty.vassar.edu/lowry/propcorr.html).

Cuadro 1-1. Representación simbólica de casos y controles pareados

| | | Controles | |
|-------|--------------|-----------|--------------|
| | | Expuestos | No expuestos |
| Casos | Expuestos | r | s |
| | No expuestos | t | u |

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

| Variable | Operacionalización | Valor |
|--|---|--|
| Nuliparidad | <ul style="list-style-type: none"> • La paciente que no tiene hijos | <ul style="list-style-type: none"> • Si • No |
| Uso de estrógenos exógenos | <ul style="list-style-type: none"> • Haber usado anticonceptivos orales o inyectables conteniendo estrógenos por más de un año. • Uso de estrógenos sustitutivos por vía sistémica o local. | <ul style="list-style-type: none"> • Si • No |
| Obesidad | <ul style="list-style-type: none"> • IMC > 30 | <ul style="list-style-type: none"> • Si • No |
| <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad poliquística del ovario • Tumor de células de la granulosa • Hipertecosis del estroma ovárico • Tumor del grupo tecoma-fibroma • Diabetes mellitus • Hipertensión arterial • Hipotiroidismo | <ul style="list-style-type: none"> • La paciente informa que tiene la enfermedad y hay algún examen de laboratorio o imagen que lo comprueba. • En el expediente está consignado el diagnóstico | <ul style="list-style-type: none"> • Si • No |
| Hiperplasia endometrial | <ul style="list-style-type: none"> • Examen de patología que consigna este diagnóstico. | <ul style="list-style-type: none"> • Si • No |

CONSIDERACIONES ETICAS

El presente trabajo hace alusión al aparato reproductor femenino, de tal manera que para obtener la información de interés fue preciso solicitar consentimiento a cada una de las pacientes que participaron; al mismo tiempo la autora se comprometió a brindar por escrito un resumen de los resultados a quienes se les confirme o no la sospecha diagnóstica de hiperplasia endometrial.

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 118 mujeres (59 casos y 59 controles), pareadas por edad, cuyas edades oscilaron entre los 19 y 81 años (promedio: 46 años).

El riesgo de hiperplasia endometrial fue significativamente mayor en las pacientes que presentaron obesidad, hipertensión arterial y ovarios poliquísticos, como se puede ver en los cuadros 1, 2 y 3.

Cuadro 1: Distribución de las parejas (caso y control) según exposición o no a la obesidad. HEODRA, 2006-2008

| | | Controles | | |
|-------|--------------|-----------|--------------|-------|
| | | Expuestos | No expuestos | Total |
| Casos | Expuestos | 9 | 16 | 25 |
| | No expuestos | 5 | 29 | 34 |
| Total | | 14 | 45 | 59 |

OR 3.2, IC95%: 1.18 - 8.74

Cuadro 2: Distribución de las parejas (caso y control) según exposición o no a la hipertensión. HEODRA, 2006-2008

| | | Controles | | |
|-------|--------------|-----------|--------------|-------|
| | | Expuestos | No expuestos | Total |
| Casos | Expuestos | 3 | 13 | 16 |
| | No expuestos | 4 | 39 | 43 |
| Total | | 7 | 52 | 59 |

OR 3.25, IC95%: 1.06 - 9.97

Cuadro 3: Distribución de las parejas (caso y control) según exposición o no a Los ovarios poliquísticos. HEODRA, 2006-2008

| | | Controles | | |
|-------|--------------|-----------|--------------|-------|
| | | Expuestos | No expuestos | Total |
| Casos | Expuestos | 0 | 9 | 9 |
| | No expuestos | 0 | 50 | 50 |
| Total | | 0 | 59 | 59 |

OR 19, IC95%: 1.11 - 326.46

No hubo diferencia estadísticamente significativa en el riesgo de hiperplasia endometrial entre las pacientes expuestas a los siguientes factores, y entre las que no estuvieron expuestas a los mismos:

- Nuliparidad,
- Uso de estrógenos exógenos
- Tumores de ovario secretores de estrógeno
- Uso de anticonceptivos orales
- Anticonceptivos inyectables mensuales
- Medroxiprogesterona
- Diabetes mellitus
- Hipotiroidismo
- Uso de tamoxifeno

Cuadro 4: Distribución de las parejas (caso y control) según exposición o no a La nuliparidad. HEODRA, 2006-2008

| | | Controles | | |
|-------|--------------|-----------|--------------|-------|
| | | Expuestos | No expuestos | Total |
| Casos | Expuestos | 0 | 5 | 5 |
| | No expuestos | 0 | 54 | 54 |
| Total | | 0 | 59 | 59 |

OR 11, IC95%: 0.61 - 198.95

Cuadro 5: Distribución de las parejas (caso y control) según exposición o no al uso de estrógenos exógenos. HEODRA, 2006-2008

| | | Controles | | |
|-------|--------------|-----------|--------------|-------|
| | | Expuestos | No expuestos | Total |
| Casos | Expuestos | 0 | 3 | 3 |
| | No expuestos | 0 | 56 | 56 |
| Total | | 0 | 59 | 59 |

OR 7, IC95%: 0.37 - 135.52

Cuadro 6: Distribución de las parejas (caso y control) según exposición o no al uso de anticonceptivos orales. HEODRA, 2006-2008

| | | Controles | | |
|-------|--------------|-----------|--------------|-------|
| | | Expuestos | No expuestos | Total |
| Casos | Expuestos | 13 | 11 | 24 |
| | No expuestos | 7 | 28 | 35 |
| Total | | 20 | 39 | 59 |

OR 1.57, IC95%: 0.61 - 4.05

Cuadro 7: Distribución de las parejas (caso y control) según exposición o no al uso de anticonceptivos inyectables. HEODRA, 2006-2008

| | | Controles | | |
|-------|--------------|-----------|--------------|-------|
| | | Expuestos | No expuestos | Total |
| Casos | Expuestos | 0 | 3 | 3 |
| | No expuestos | 8 | 48 | 56 |
| Total | | 8 | 51 | 59 |

OR 2.66, IC95%: 0.71 - 10.05

Cuadro 8: Distribución de las parejas (caso y control) según exposición o no al uso de depoprovera. HEODRA, 2006-2008

| | | Controles | | |
|-------|--------------|-----------|--------------|-------|
| | | Expuestos | No expuestos | Total |
| Casos | Expuestos | 2 | 5 | 7 |
| | No expuestos | 10 | 42 | 52 |
| Total | | 12 | 47 | 59 |

OR 2, IC95%: 0.69 - 5.86.

Cuadro 9: Distribución de las parejas (caso y control) según exposición o no al tumor tecoma - fibroma. HEODRA, 2006-2008

| | | Controles | | |
|-------|--------------|-----------|--------------|-------|
| | | Expuestos | No expuestos | Total |
| Casos | Expuestos | 0 | 1 | 1 |
| | No expuestos | 0 | 58 | 58 |
| Total | | 0 | 59 | 59 |

OR 3, IC95%: 0.13 - 73.75

Cuadro 10: Distribución de las parejas (caso y control) según exposición o no al uso de tamoxifeno. HEODRA, 2006-2008

| | | Controles | | |
|-------|--------------|-----------|--------------|-------|
| | | Expuestos | No expuestos | Total |
| Casos | Expuestos | 0 | 0 | 0 |
| | No expuestos | 0 | 59 | 59 |
| Total | | 0 | 59 | 59 |

OR 1, IC95%: 0.2 - 50.41

Cuadro 11: Distribución de las parejas (caso y control) según exposición o no al tumor de células de la granulosa. HEODRA, 2006-2008

| | | Controles | | |
|-------|--------------|-----------|--------------|-------|
| | | Expuestos | No expuestos | Total |
| Casos | Expuestos | 0 | 0 | 0 |
| | No expuestos | 0 | 59 | 59 |
| Total | | 0 | 59 | 59 |

OR 1, IC95%: 0.2 - 50.41

Cuadro 12: Distribución de las parejas (caso y control) según exposición o no a hiperplasia cortical del ovario. HEODRA, 2006-2008

| | | Controles | | |
|-------|--------------|-----------|--------------|-------|
| | | Expuestos | No expuestos | Total |
| Casos | Expuestos | 0 | 0 | 0 |
| | No expuestos | 0 | 59 | 59 |
| Total | | 0 | 59 | 59 |

OR 1, IC95%: 0.2 - 50.41

Cuadro 13: Distribución de las parejas (caso y control) según exposición o no a la diabetes mellitus. HEODRA, 2006-2008

| | | Controles | | |
|-------|--------------|-----------|--------------|-------|
| | | Expuestos | No expuestos | Total |
| Casos | Expuestos | 0 | 0 | 0 |
| | No expuestos | 0 | 59 | 59 |
| Total | | 0 | 59 | 59 |

OR 1, IC95%: 0.2 - 50.41

Cuadro 14: Distribución de las parejas (caso y control) según exposición o no al hipotiroidismo. HEODRA, 2006-2008

| | | Controles | | |
|-------|--------------|-----------|--------------|-------|
| | | Expuestos | No expuestos | Total |
| Casos | Expuestos | 0 | 0 | 0 |
| | No expuestos | 0 | 59 | 59 |
| Total | | 0 | 59 | 59 |

OR 1, IC95%: 0.2 - 50.41

Las muestras de tejido para anatomopatología se obtuvieron a través de LUI en el 47.5%, histerectomía en el 37.3%, legrado fraccionado y legrado por aspiración en menor proporción.

El diagnóstico más común por anatomopatología fue hiperplasia simple sin atipia en el 56%, la hiperplasia compleja sin atipia se presentó en el 22%, y el otro 22% fueron hiperplasias atípicas, de éstas 3 casos fueron hiperplasia simple con atipia.

Cuadro 15: Distribución de las pacientes según procedimientos para la obtención de las muestras de tejido. HEODRA, 2006-2008.

| Procedimiento | Número | Porcentaje |
|---------------------|-----------|--------------|
| LUI | 28 | 47.5 |
| LUA | 2 | 3.4 |
| Legrado fraccionado | 7 | 11.8 |
| Histerectomía | 22 | 37.3 |
| Total | 59 | 100.0 |

Cuadro 16: Distribución porcentual de las pacientes, según diagnósticos histopatológicos. HEODRA, 2006-2008

| Diagnósticos histológicos | Número | Porcentaje |
|---------------------------------|-----------|--------------|
| Hiperplasia simple sin atipia | 33 | 56.0 |
| Hiperplasia simple con atipia | 3 | 5.0 |
| Hiperplasia compleja sin atipia | 13 | 22.0 |
| Hiperplasia compleja con atipia | 10 | 17.0 |
| Total | 59 | 100.0 |

Cálculo del porcentaje de riesgo atribuible en la población

Para las tres condiciones que fueron identificadas como factores de riesgo de hiperplasia endometrial se calculó el porcentaje de riesgo atribuible en la población, así:

- Obesidad. En base al dato de que la proporción de mujeres expuestas a este factor es 18%.⁽³⁴⁾ El %RAP= 27.4%
- Hipertensión arterial: En base al dato de que la proporción de mujeres expuestas a este factor es 31.9%.⁽³⁵⁾ El %RAP= 41.8%
- Ovarios poliquísticos: En base al dato de que la proporción de mujeres expuestas a este factor es 22%.⁽³⁾ El %RAP= 79.8%

DISCUSIÓN

Los hallazgos reflejados en este estudio indican que la obesidad estuvo asociado con un incrementado riesgo de hiperplasia endometrial, ^(5, 29, 32) en general la obesidad está relacionada con la exposición prolongada de altos niveles de estrógenos endógenos, debido a que el tejido adiposo que incrementa con la edad y el peso corporal es el mayor sitio de conversión de androstenediona a estradiol. ⁽²⁹⁾

La historia de hipertensión se comportó de igual manera que la obesidad, sin embargo el rol de la hipertensión en la patogénesis de las proliferaciones endometriales incluyendo el carcinoma de endometrio ha sido motivo de constantes debates, porque la hipertensión también está asociada a la obesidad, diabetes mellitus y edad avanzada; pero en esta ocasión los resultados de este trabajo fueron consistentes con aquellos de Jacob y col, quienes demostraron que el 20% de las mujeres posmenopáusicas en ese estudio tenían un incrementado grosor endometrial. ^(5,30)

El riesgo de hiperplasia endometrial estuvo significativamente asociado con los ovarios poliquísticos, este resultado es fundamentado con aquel de Villavicencio y col, y otros reportes que demuestran que los ovarios poliquísticos son un gran riesgo para desarrollar hiperplasia endometrial; de hecho en este mismo estudio se encontró que la obesidad, hiperinsulinemia, y el descenso de las globulinas ligando de las hormonas sexuales (SHBG) son comunes características del síndrome de ovarios poliquísticos. ^(6,32)

El uso de estrógenos exógenos incrementó de forma significativa el riesgo de hiperplasia en el estudio de E. Ricci y col en la Universidad de Milan. ⁽⁵⁾ Kurman y col en un estudio sobre el comportamiento de las hiperplasias endometriales observaron que el 14% de las mujeres inscritas en ese estudio había recibido estrógenos exógenos, así mismo, el cese de la terapia de estrógenos resultó en regresión del 90% de las mujeres con hiperplasia e hiperplasia atípica. ⁽²⁾ Nuestro estudio no mostró asociación estadística entre la hiperplasia y el uso de estrógenos exógenos.

Algunos reportes sugieren que la nuliparidad y otros expresan que la infertilidad más que la nuliparidad son factores de riesgo para carcinoma de endometrio pero no para

hiperplasia endometrial. ⁽⁵⁾ En este estudio la nuliparidad no mostró asociación estadística con la hiperplasia endometrial.

Durante el período de estudio se diagnóstico un tumor de ovario tipo tecoma-fibroma, el que no mostró asociación estadística con la de hiperplasia endometrial, sin embargo se conoce a través de múltiples referencias que los tumores de ovario secretores de estrógenos (tecoma-fibroma, tumor de células de la granulosa, etc) están asociados al desarrollo de hiperplasia endometrial. ^(3, 6, 19, 25).

La hiperplasia endometrial no estuvo asociado con el uso de anticonceptivos orales; éste reporte difiere con los resultados de E.Ricci y col. ⁽⁵⁾, por otro lado hay estudios que demuestran que el uso de anticonceptivos orales es un factor protector para hiperplasia y carcinoma endometrial. El uso de anticonceptivos inyectables mensuales y medroxiprogesterona tuvieron similar comportamiento.

De otra manera, no hubo asociación entre la hiperplasia endometrial con la historia de diabetes mellitus, hipotiroidismo y el uso de tamoxifeno.

En nuestro estudio se observó que el 27.4% de las hiperplasias endometriales se atribuyen a la obesidad, el 41.8% a las pacientes con hipertensión y el 79.8% a aquellas con diagnósticos histopatológicos de ovarios poliquísticos.

Algunos estudios sugieren que marcadores genéticos y moleculares deberían ser considerados cuando se estudian factores de riesgo de hiperplasia endometrial. En el endometrio humano la proteína Bcl2 ha demostrado que prolonga la supervivencia celular a través de la prevención de la apoptosis, mientras el Bax que es un miembro de la familia de proteínas Bcl2 promueve la apoptosis; siendo así, una alta relación entre Bcl2/Bax favorece la proliferación celular como se ha observado en pacientes con ovarios poliquísticos e hiperplasia endometrial y aquellas con hiperplasia endometrial únicamente. ⁽³²⁾

CONCLUSIONES

1. La obesidad, hipertensión y los ovarios poliquísticos son potenciales factores de riesgo de hiperplasia endometrial en las pacientes atendidas en el Heodra.
2. En nuestro medio la hiperplasia endometrial se atribuyen a la obesidad en un 27.4%, a la hipertensión en el 41.8% y a los ovarios poliquísticos en un 79.8%.
3. El procedimiento quirúrgico más frecuente en la obtención de la muestra de tejido fue el legrado uterino instrumental.
4. La hiperplasia simple sin atipia representó el diagnóstico histopatológico más común.

RECOMENDACIONES

1. Investigar y escribir con detalle en la hoja de solicitud de biopsia la historia de exposición o no a cada uno de las condiciones consideradas como factores de riesgo para hiperplasia endometrial.
2. Normar la realización de ultrasonido pélvico al grupo de riesgo al ingresar al servicio de ginecología.
3. Incidir en la población a través de la educación médica continua, en los servicios de atención primaria y secundaria, sobre como prevenir los factores de riesgo modificables para hiperplasia endometrial, haciendo énfasis en el riesgo de progresión hacia carcinoma endometrial.
4. Que se fomente en la práctica del ejercicio clínico la realización cada vez mas frecuente de estudios casos-controles pareados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hughes and JM, 2002, Endometrial cancer, hormonal factors, the perimenopausal "windows of risk" an isoflavones. Jour of Clin Endocr 87: 2-20
2. Robert J Kurman et al, The Behavior of Endometrial Hiperplasia in Cancer 1985; 56: 403-412.
3. Novak. Carcinoma uterino en Ginecología, Mc Graw Hill, 13 va edición 2003, capitulo30.
4. Schroder R. Endometrial hiperplasia in relation to genital funtion. Am Obstet Ginecol 1954; 68: 299-309.
5. E. Ricci et al, Risk Factors for endometrial hyperplasia: results from the case-control study in International Journal Gynecology Cancer 2002; 12, 257-260.
6. Ben I. Montgomery et al, Endometrial Hiperplasia: A Review in Obstetrical and Gynecological survey, 2004; 59, (5): 368-376.
7. Garnet J.D, constitutional stigmas asociated with endometrial carcinoma. Am J Obstet et Ginecol 1958; 76: 11-19
8. Farguhar C.M, Lethaby A, An evaluation of risk factors for endometrial hyperplasia in premenopausal women with abnormal menstrual bleeding, Am J Obstet Gynecol 1999; 181: 525-529.
9. Lofti Slenf et al, Can plowcitrometic DNA, studies forecast, in the prognosis of endometrial hyperplasia, Europ J Obstet Gynecol and reproductive Biology, 2005; 122:104-106.
10. Moore MA, et al, physical excersise a pillar for cancer. Eur J cancer prev 1998; 7: 177-193
11. Krammer MM, et al, Best physical activity reduce risk of estrogen dependent cancer in woman. Med Sci Sport Excers 1996; 28: 322-334.
12. London S, et al, alcohol and dietary factors in relation to serum hormone concentration in woman at climacteric. Am. J. Clin Nutr 1991; 53: 166-171.
13. Berrios E. Serie de casos de Hiperplasias endometriales, 1995, HEODRA-León.

14. Arce María V. Aporte de los estudios histopatológicos en el diagnóstico de la hemorragia uterina anormal en pacientes atendidas en el departamento de ginecología. 1999 HEODRA – León.
15. Brauses Pedro J, cuerpo uterino. Lesiones benignas en patología ginecológica. MASSON 2003. capítulo 4.
16. Francisco Tresserra et al, Endometrial Hiperplasia with secretory changes in Gynecologic Oncology 2003; 88:386-393.
17. Baltasar E. Hiperplasia de endometrio en patología de endometrio.
18. Haven Sullivan Tilton, hemorragia uterina disfuncional en Manual de Ginecología ambulatorio, Interamericana, 192, 2da edición, capítulo 9.
19. Hernández A. nueva valoración del endometrio en la infertilidad - La patología de la hemorragia en ginecología y obstetricia. Interamericana 1984. capítulo 9 y 10.
20. Apgar B.S, Greenberg G, Using progesterin in clinical practice, Am Fam Phisican, 2000; 62: 1839-1850.
21. Sternberg Stephen. The uterine corpus in Diagnostic Surgical Pathology. Raven Press- New York 1994, second edition, 2116-2125.
22. Steven G. Silverberg and Robert J. Kurman, endometrial polyps and hiperplasias in atlas of tumor of pathology. AFIP (Armed Forceps Institute of Pathology) Washington D-C 1991, Series 3, págs. 18-33.
23. David T et al, endometrial cystic glandular hiperplasia in adolescent girl, An Intern J Obstet Gynecol 1972; 79: 1009.
24. Brandon J. Bankowsky. Carcinoma de cuerpo uterino en Ginecología Obstetricia. Marbán 2005, 2da edición , Pág. 472- 473.
25. Rosai and Ackerman's. Uterus – corpus in surgical pathology. Mosby 2004, 9 edition, chapter 19.
26. Robbin et al. Aparato genital femenino en Patología estructural y funcional. Interamericana McGaw-Hill 1995, 5 edición, 1166-1186.
27. Giancarlo Garuti et al, Hitopathologic behavior of endometrial hiperplasia during tamoxifen therapy for breast cancer in Gynecologic Oncology 2006; 101: 269-273.

28. Unkila Kallio et al, Reproductive features in women developing ovarian granulosa cell tumor, Human reproduction 2000; 15: 589-593.
29. Thomas Gredmark et al, Adipose Tissue Distribution in Postmenopausal Women with Adenomatous Hiperplasia of the Endometrium in Gynecologic Oncology 1999; 72: 138-142.
30. Jacob Bornstein et al, Increased endometrial thickness in women with hypertension in American J Obstet Gynecol 2000; 183: 583-587.
31. Barbona F, Austin H, endometrial carcinoma, diet and endometrial cancer in study case - control. Am. J. Epidemiol 1993; 137: 395-403.
32. A Villavicencio et al, Deregulation of tissue homeostasis in endometrial from patients with polycystic ovarian syndrome with and without endometrial hyperplasia in Gynecology Oncology 2007; 104: 290-295.
33. Abraham M. Lilienfeld y col en Procedimientos estadísticos seleccionados. Estudios retrospectivos y transversales en Fundamentos de epidemiología, SISTESA, 1986, capitulo 8 y apéndice 1.
34. Estado nutricional de las mujeres por características seleccionadas (ENDESA) Encuesta Nicaragüense de demografía y salud, 2001.
35. Yessenia Cecilia B. María Petrona B. y José Raúl R. en Calidad del programa de enfermedades crónicas no transmisibles en tres municipios de Madriz, mayo 2006.

ANEXOS

FORMULARIO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Análisis de factores de riesgo asociados a la hiperplasia de endometrio en las pacientes atendidas en el HEODRA durante el período 2006-2008

1. Ficha: _____

Número de expediente _____

2. Con hiperplasia endometrial ___ (1) Sin hiperplasia endometrial ___ (2)

3. Pareja: _____

4. Edad _____ 5. Peso _____ Kg.

6. Talla _____ cm 7. Índice de masa corporal _____

8. ¿Tiene usted hijos? Si ___ (1)

No ___ (2)

9. ¿Ha usado pastillas anticonceptivas? Si ___ (1)

No ___ (2) ■▶ P.11

10. ¿Por cuánto tiempo? _____ meses

11. ¿Ha usado anticonceptivos inyectables? Si ___ (1)

No ___ (2) ■▶ P.13

12. ¿Por cuánto tiempo? _____ meses

13. ¿Ha usado estrógenos exógenos? Si ___ (1)

No ___ (2) ■▶ P.15

14. ¿Por cuánto tiempo? _____ meses

15. ¿Ha usado depoprovera (progesterona)? Si ___ (1)

No ___ (2) ■▶ P.17

16. ¿Por cuánto tiempo? _____ meses

17. ¿Ha usado tamoxifeno?

Si__ (1)

No__ (2)

18. ¿Por cuánto tiempo? _____ meses

| | Patología presentes | Si(1) | No(2) | Sin Dato (3) |
|----|----------------------------------|-------|-------|--------------|
| 19 | Síndrome ovario poliquístico | | | |
| 20 | Tumor de células de la granulosa | | | |
| 21 | Tumor del grupo tecoma-fibroma | | | |
| 22 | Hiperplasia cortical de ovario | | | |
| 23 | Obesidad | | | |
| 24 | Diabetes mellitus | | | |
| 25 | Hipertensión arterial | | | |
| 26 | Hipotiroidismo | | | |

27. ¿Qué procedimiento le realizaron?

LUI__ (1)

LUA__ (2)

Histerectomía ____ (3)

Legrado fraccionado____ (4)

28. Diagnóstico histopatológico:

Hiperplasia simple sin atipia ____ (1)

con atipia ____ (2)

Hiperplasia compleja sin atipia ____ (1)

con atipia ____ (2)

Observaciones_____
