



UNIVERSIDAD DE ESPECIALIDADES ESPÍRITU SANTO

DE CIENCIAS MÉDICAS.

ESCUELA DE MEDICINA

TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN:

**Correlación de los factores de riesgo de hiperplasia endometrial y sus
variantes histopatológicas, en mujeres en etapas reproductivas y no
reproductivas del Servicio de Ginecología del Hospital Teodoro
Maldonado Carbo en el año 2016**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE SE PRESENTA COMO REQUISITO
PARA EL TÍTULO DE: MÉDICO**

AUTOR: GABRIELA VALERIA SOLÍS CHÁVEZ

TUTOR(A): JENNY SANTOS

LUGAR Y FECHA:

SAMBORONDÓN, SEPTIEMBRE DEL 2017

HOJA DE APROBACIÓN DEL TUTOR

Guayaquil, 25 de Agosto del 2017

Yo Jenny Santos, en calidad de tutor del trabajo de investigación sobre el tema

ENDOMETRIAL Y SUS VARIANTES HISTOPATOLÓGICAS, EN MUJERES EN ETAPAS REPRODUCTIVAS Y NO REPRODUCTIVAS DEL SERVICIO DE GINECOLOGÍA DEL HOSPITAL TEODORO MALDONADO CARBO EN EL AÑO
presentado por la alumna Gabriela Valeria Solís Chávez egresada de la carrera de Medicina,

Certifico que el trabajo ha sido revisado de acuerdo a los lineamientos establecidos y reúnen los criterios científicos y técnicos de un trabajo de investigación científica, así como los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a la evaluación del jurado examinador designado por el Consejo de Facultad de Medicina, de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo.

El trabajo fue realizado durante el periodo de enero a julio del 2017 en el hospital Teodoro Maldonado Carbo de la Ciudad de Guayaquil.

Dra. Jenny Santos

Reg. Médico # 4076

DEDICATORIA

Para la bendición más grande de mi vida, mi familia. Quienes han sido mi guía desde mis primeros pasos. Me han apoyado incondicionalmente en cada uno de mis triunfos, volviéndose nuestros. Mamá, te debo la vida y todo lo que soy; padre, el que deposita toda su ilusión en mi cada uno de sus días; hermana, el mayor ejemplo de excelencia que tengo a seguir. Juan Diego, llegaste a mi vida para darle más cariño y alegría de la que podía tener.

Dios me demuestra todo su amor con cada uno de ustedes y yo se lo agradeceré siempre.

RECONOCIMIENTO

Agradezco al Hospital Teodoro Maldonado Carbo, del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social de la ciudad de Guayaquil, por haber aprobado la realización de mi trabajo de titulación en su establecimiento. Un agradecimiento especial al Servicio de Anatomía Patológica del mismo instituto, por contribuir con todos los registros de biopsias necesarios para el estudio.

ÍNDICE GENERAL

INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO 1	2
1.1 Antecedentes	2
1.2 Descripción del problema	4
1.3 Justificación	5
1.4 Objetivos generales y específicos	6
1.5 Formulación de hipótesis y preguntas de investigación	7
CAPÍTULO 2: MARCO TEÓRICO O CONCEPTUAL	8
2.1 Aspectos teóricos	8
Fisiología del ciclo menstrual	8
Hiperplasia Endometrial (HE)	13
Variantes Histopatológicas de Hiperplasia de Endometrio	13
Riesgo de carcinoma endometrial	16
Diagnóstico	17
Tratamiento	18
Carcinoma Endometrial (CE)	19
2.2 Aspectos conceptuales	20
Histeroscopia	20
Colposcopia	20
CAPÍTULO 3: METODOLOGÍA	21
3.1 Diseño de la investigación	21
3.2 Universo, población y muestra. Criterios de inclusión y criterios de exclusión.	24
3.3 Descripción de los Instrumentos, herramientas y procedimientos de la investigación.	26
3.4 Aspectos éticos	28
CAPÍTULO 4: ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS	29
4.1 Análisis de las variables	29
4.1.1 Grupo etario y variantes histopatológicas de hiperplasia endometrial	29
4.1.2 Índice de Masa Corporal y tipos de hiperplasia endometrial	32
4.1.3 Glicemia y variantes histopatológicas de hiperplasia de endometrio	34
4.1.4 Antecedentes patológicos personales y tipos de hiperplasia endometrial	36

4.1.5	Antecedentes patológicos familiares de las pacientes de estudio y variantes histopatológicas de hiperplasia endometrial	38
4.1.6	Grosor endometrial en pacientes pre y post menopaúsicas	39
4.2	Discusión	40
CAPÍTULO 5: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES		47
	Referencias Bibliográficas	50
	Anexos	58

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Clasificación de Cáncer Endometrial. Tomado de Sorosky JI.	3
Tabla 2: Frecuencias y porcentajes de los diagnósticos histopatológicos	30
Tabla 3: Frecuencia de los antecedentes patológicos personales	37
Tabla 4: Comparación del grosor endometrial en pre y post menopáusicas	39

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Grupo etario vs. Variantes histopatológicas	32
Gráfico 2: IMC vs. Variantes histopatológicas	33
Gráfico 3: Glicemia vs. Variantes histopatológicas	35

RESUMEN

La hiperplasia endometrial es una lesión premaligna de cáncer de endometrio que puede caracterizarse clínicamente por hemorragia uterina anormal o en ciertos casos, ser asintomática. La OMS la clasifica en hiperplasias simples, complejas y según su grado de atipia nuclear. Se presenta un estudio retrospectivo, descriptivo y correlacional, con 97 mujeres en etapas reproductivas y no reproductivas de la ciudad de Guayaquil, con diagnósticos de hiperplasia o cáncer endometrial confirmado por biopsia. En este se busca establecer la correlación existente entre los factores de riesgo de edad, IMC, glicemia en ayunas, antecedentes patológicos personales (diabetes, hipertensión) y familiares (diabetes, hipertensión, cáncer) y el previo diagnóstico obtenido de cada paciente.

Entre los resultados más relevantes se establece que la hiperplasia simple sin atipia es la más común (69,1 %), con mujeres entre 41 a 50 años de edad. De este grupo de atipia el 44,77% de pacientes tuvo sobrepeso y el 73,13% tuvo una glicemia normal. Por otro lado, el 100% de las pacientes diagnosticadas con CE (20,6% de los casos) tuvieron un IMC de sobrepeso u obesidad ($p= 0,04$) y en lo que respecta al valor de glicemia, el 65% de los casos de CE tuvieron valores de glucosa en ayuno alterados (valores de prediabetes y diabetes) ($p= 0,007$). Los antecedentes personales tuvieron mayor asociación con los casos de CE. De este grupo 45% tuvo HTA/DM, 15% solo HTA y 5% solo DM ($p=0,008$). No se demostró relación significativa entre los antecedentes familiares y los diagnósticos histopatológicos de las muestras de endometrio ($p =0,1809$). Se demuestra la importancia de un adecuado seguimiento no solo en mujeres menopáusicas con factores de riesgo, sino en aquellas pacientes jóvenes, obesas y con demás características de alteración metabólica.

INTRODUCCIÓN

La hiperplasia endometrial (HE) es una proliferación de las glándulas endometriales que da como resultado una desproporción glándulo-estromal, y que se traduce generalmente, a una hemorragia uterina anormal. Si la hiperplasia no es tratada adecuadamente y si de forma adicional, la persona tiene ciertos factores predisponentes, se puede llegar a desarrollar cáncer de endometrio (CE). Debido a esto, la hiperplasia endometrial es considerada una lesión premaligna que no puede dejarse a la deriva.

A nivel mundial, el cáncer de endometrio representa el cuarto cáncer más común en las mujeres, subsecuente al cáncer de mama, intestino y pulmón¹. La hiperplasia endometrial, ordinariamente se presenta en mujeres postmenopáusicas, pero como se verá en los distintos capítulos de la investigación, actualmente se ha encontrado una mayor incidencia de casos en mujeres premenopáusicas y con asociación a la obesidad, valores alterados de glicemia en ayunas, diabetes e hipertensión.

La hiperplasia endometrial se clasifica según su complejidad en cuatro tipos histológicos, siendo las hiperplasias atípicas las que más se relacionan con la evolución a adenocarcinoma de endometrio.

En el presente trabajo se analizan las variables de edad, índice de masa corporal, glicemia en ayunas, antecedentes patológicos personales y antecedentes familiares para identificar su posible asociación, con el desarrollo de las variantes histopatológicas de hiperplasia y cáncer de endometrio. Se exponen los resultados obtenidos para cada variable y se obtienen conclusiones según los valores que fueron estadísticamente significativos.

CAPÍTULO 1

1.1 Antecedentes

El cáncer de endometrio representa la enfermedad maligna ginecológica más común en los Estados Unidos¹ y es el tipo de cáncer (Ca) más frecuente en las mujeres después del cáncer de mama, pulmón y colorrectal. En el 2012, la Sociedad Americana del Cáncer calculó 47,130 casos de cáncer de endometrio y de estas un total de 8,010 muertes.

Una revisión realizada por The American College of Obstetricians and Gynecologists en el 2012, indica que la incidencia de cáncer endometrial había incrementado un 21%. Incluso, a pesar de que la tasa de mortalidad de cáncer en general disminuyó, la tasa de Ca de endometrio había aumentado en su totalidad.

En el 2013, la World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research reportó, que el CE ocupa el sexto lugar con un 5% de nuevos casos ².

Según Sorosky³ la edad media para el adenocarcinoma endometrial es de 61 años y el 90% de los casos ocurren en mujeres mayores de 50 años. El tipo histológico más común es el endometriode, en donde aproximadamente 20% de las pacientes tienen diagnósticos anteriores a la menopausia y aproximadamente 5% de las mujeres desarrollarán la enfermedad antes de los 40 años. Aproximadamente el 72% de los cánceres de endometrio se

encuentran en estadio I, 12% en estadio II, 13% en estadio III y 3% en estadio IV. Según los 3 tipos de Ca endometrial, el tipo I suele ser de bajo grado y es el que se relaciona con la obesidad, perimenopausia, es más común en pacientes jóvenes y sobre todo, aparecen posteriormente a una hiperplasia endometrial. Así la siguiente tabla nos muestra (Sorosky):

Tabla 1. Clasificación de Cáncer Endometrial

Tipo I	Tipo II	Familiar
Grado bajo	Grado alto	Lynch
Invasión miometrial mínima	Invasión miometrial profunda	
Surge con antecedentes de hiperplasia	Células claras o serosas	
Perimenopáusico		
Relacionado con estrógeno		
Menor edad		
Obesidad		

Tabla 1: Clasificación de Cáncer Endometrial. Tomado de Sorosky JI. Endometrial Cancer. Obstet Gynecol 2008; 111:436-47.

Un estudio realizado en Hospital Central del Instituto de Previsión Social en Paraguay publicado en el año 2014, se recopilaron datos de 91 pacientes con diagnóstico de CE en un período de 5 años⁴. De todos los casos, el 44% tenían hiperplasia concomitante con el tumor. El 90% presentaron hiperplasia compleja con atipias, el 2,5% hiperplasia compleja sin atipias, 2,5% hiperplasia simple con atipias y en un 2,2% hiperplasia simple sin atipias.

redicción de carcinoma endometrial concurrente en mujeres con hiperplasia endometrial 2015, se examinó factores clínico-patológicos para identificar factores de riesgo independientes del carcinoma endometrial concomitante⁵. Se encontró que hasta el 45,5% de los pacientes con hiperplasia endometrial pueden albergar cáncer de endometrio concomitante si hay múltiples factores de riesgo. Las conclusiones del estudio muestran que el riesgo de carcinoma

endometrial concomitante aumenta drásticamente con el aumento del número de factores de riesgo identificados, teniendo así ningún factor 0%, 1 factor de riesgo 7,0%, 2 factores de riesgo 17,6%, 3 factores de riesgo 35,8% y 4 factores de riesgo 45,5%. La edad avanzada, la obesidad, la diabetes mellitus y la hiperplasia compleja con atipia son predictivos de carcinoma endometrial concomitante en pacientes con hiperplasia endometrial en las pruebas de biopsia.

En lo que respecta al Ecuador, la última investigación realizada sobre la patología endometrial fue en el año 2015 y en la ciudad de Quito⁶. El objetivo de esta investigación, realizada en el Hospital San Francisco de Quito, fue relacionar el grosor endometrial con el resultado histopatológico de la biopsia. Sin embargo, en lo que respecta a los factores de riesgo, solo fueron incluidos la edad y el número de gestas de las pacientes.

1.2 Descripción del problema

La hemorragia uterina anormal es uno de los signos más comunes por las que las mujeres acuden a una consulta ginecológica, a su vez, este es uno de los signos principales de hiperplasia endometrial. Sin embargo, hay pacientes que son totalmente asintomáticas pero que tienen todos los factores de riesgo para el desarrollo de hiperplasia de endometrio.

Al encontrarse la patología de endometrio, entre los cuatro tipos de cáncer más frecuentes de la población femenina, es de gran importancia establecer cuáles son los principales factores precursores de hiperplasia endometrial en la población de mujeres de Guayaquil y, sobre todo, cuál de estos se

relaciona directamente con la progresión a cáncer endometrial.

1.3 Justificación

De existir factores precursores de HE que se puedan modificar tales como, el índice de masa corporal y niveles de glicemia, se podrá disminuir el porcentaje de riesgo de padecer de cáncer de endometrio. Por otro lado, factores no modificables como la edad, diagnóstico sobre agregado de Diabetes Mellitus, y antecedentes familiares de cáncer y/o diabetes, permiten estar alerta para un diagnóstico precoz.

Como dato interesante, según el último reporte del Instituto Nacional de Estadísticas y Censos del Ecuador (INEC) y del Ministerio de Salud Pública (MSP), la prevalencia de sobrepeso y obesidad en la población adulta de 20 a 60 años es de 62.8% ⁷. Siendo este factor de riesgo muy prevalente, es una de las variables analizadas el estudio y se considera que debería ser reconocida por las autoridades de salud pública dentro de los exámenes ginecológicos de rutina.

Sería de gran valor identificar, si los grados de atipia de hiperplasia de endometrio se relacionan con los factores predisponentes que tengan las pacientes de investigación.

No existen investigaciones referentes actuales en el país, ni en la ciudad de Guayaquil y aunque esta investigación abarca solo el período de un año, puede ser la apertura para nuevas investigaciones de caracterización histopatológica y correlacional.

1.4 Objetivos generales y específicos

Objetivo General:

-Establecer los factores de riesgo de hiperplasia de endometrio y su correlación con el desarrollo de las distintas variantes histopatológicas, en mujeres en etapas reproductivas y no reproductivas del Servicio de Ginecología del Hospital Teodoro Maldonado Carbo en el año 2016.

Objetivos Específicos:

- Identificar la variante histopatológica más frecuente de hiperplasia endometrial y el porcentaje de casos diagnosticados con carcinoma de endometrio
- Relacionar los diagnósticos histopatológicos de hiperplasias más comunes según el grupo etario de las pacientes diagnosticadas
- Determinar la relación del Índice de Masa Corporal con los distintos tipos de hiperplasia endometrial que presentan las pacientes de estudio
- Determinar la variación de los niveles de glicemia según el diagnóstico histopatológico de cada paciente
- Conocer la relación entre los antecedentes patológicos personales de los pacientes de estudio (diabetes, cáncer, hipertensión arterial y síndrome de ovarios poliquísticos) y su tipo de hiperplasia endometrial
- Correlacionar los antecedentes patológicos familiares de los pacientes de estudio (aquellos que tengan familiares diabéticos o con cáncer) según su tipo de atipia diagnosticada

1.5 Formulación de hipótesis y preguntas de investigación

¿Existe relación entre la edad avanzada, el IMC elevado y la glicemia alterada en ayunas para el desarrollo de una hiperplasia endometrial más compleja y atípica?

¿Los antecedentes patológicos personales y familiares de las mujeres con hiperplasia endometrial se relacionan con el desarrollo de una hiperplasia de endometrio más compleja y atípica?

CAPÍTULO 2: MARCO TEÓRICO O CONCEPTUAL

2.1 Aspectos teóricos

Fisiología del ciclo menstrual

El ciclo menstrual normal es un ciclo estrechamente coordinado de efectos estimulantes e inhibidores que resulta en la liberación de un único ovocito maduro de un grupo de cientos de miles de oocitos primordiales. Mucha variedad de factores contribuyen a la regulación de este proceso, incluyendo hormonas y factores parácrinos y autócrinos que todavía se están identificando.

Por convención, el primer día de la menstruación representa el primer día del ciclo (día 1). El ciclo se divide en dos fases: folicular y lútea.

finaliza el día anterior a la oleada de la hormona luteinizante (LH).

comienza el día de la oleada de LH y termina al comienzo de la menstruación siguiente.

El ciclo menstrual adulto promedio dura de 28 a 35 días, con aproximadamente 14 a 21 días en la fase folicular y 14 días en la fase lútea. Hay relativamente poca variabilidad del ciclo entre las mujeres entre las edades de 20 y 40 años. En comparación, hay significativamente más variabilidad del ciclo durante los primeros cinco a siete años después de la menarquia y en los últimos 10 años antes de la cesación de la menstruación.

En general, la duración del ciclo menstrual alcanza su punto máximo entre los 25 y los 30 años y luego disminuye gradualmente para que las mujeres de cuarenta años tengan ciclos ligeramente más cortos. Los cambios en el intervalo intermenstrual se deben principalmente a cambios en la fase folicular; En comparación, la fase lútea permanece relativamente constante.

Fase folicular

Fase folicular temprana:

Es el momento en que el ovario es el menos hormonalmente activo, dando como resultado concentraciones bajas de estradiol y progesterona en suero. La liberación de los efectos de retroalimentación negativa del estradiol, la progesterona y, probablemente, la inhibina A de la fase luteínica, da como resultado un aumento de la frecuencia del pulso de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) y un aumento subsiguiente en la hormona folículo estimulante (FSH). Este pequeño aumento en la secreción de FSH parece ser necesario para el reclutamiento de la próxima cohorte de folículos en desarrollo, uno de los cuales se convertirá en el folículo dominante y finalmente ovulatorio durante ese ciclo.

Fase folicular media:

El modesto aumento de la secreción de hormona FSH en la fase folicular temprana estimula gradualmente la producción de foliculogénesis y estradiol, llevando al crecimiento progresivo de la cohorte de folículos seleccionados en ese ciclo. A medida que varios folículos crecen inicialmente a la fase antral, sus células de la granulosa se hipertrofian y se dividen, produciendo concentraciones séricas crecientes de estradiol a través de la estimulación de la aromatasa FSH y luego de la inhibina A de las células de la granulosa

en los ovarios.

El aumento de la producción de estradiol retrocede negativamente en el hipotálamo y la pituitaria, lo que da como resultado la supresión de las concentraciones séricas medias de FSH y LH, así como la amplitud del pulso LH.

La estimulación de la GnRH se debe presumiblemente a la liberación de efectos de retroalimentación negativa de la progesterona de la fase lútea anterior.

Cambios ováricos y endometriales

Dentro de aproximadamente siete días desde el inicio de la menstruación, varios folículos antrales de 9 a 10 mm son visibles en la ecografía ovárica. El aumento de las concentraciones séricas de estradiol resultan en la proliferación del endometrio uterino, que se vuelve más grueso, con un aumento en el número de glándulas y el desarrollo de un patrón conocido como "triple franja" en el estudio de ultrasonido.

Fase folicular tardía:

Las concentraciones séricas de estradiol e inhibina A aumentan diariamente durante la semana anterior a la ovulación debido a la liberación del folículo en crecimiento. Las concentraciones de la hormona FSH y la hormona luteinizante están disminuyendo en este momento debido a los efectos de retroalimentación negativa del estradiol y otras hormonas liberadas del ovario. A medida que se selecciona el folículo dominante, la FSH induce receptores de LH en el ovario y aumenta la secreción ovárica de factores de

crecimiento intrauterino tales como el factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1).

Cambios en el ovario, el endometrio y el moco cervical

En la fase folicular tardía, se ha seleccionado un solo folículo dominante, mientras que el resto de la cohorte en crecimiento de los folículos se detiene gradualmente y se somete a atresia. El folículo dominante aumenta de tamaño aproximadamente 2 mm por día hasta alcanzar un tamaño maduro de 20 a 26 mm.

Los aumentos de las concentraciones séricas de estradiol dan como resultado un engrosamiento gradual del endometrio uterino y un aumento de capaces de detectar este cambio en el carácter de moco.

Fase lútea

Las concentraciones séricas de estradiol continúan aumentando hasta alcanzar un pico aproximadamente un día antes de la ovulación. Entonces, ocurre un fenómeno neuroendocrino único que produce un efecto de retroalimentación positiva repentina, lo que resulta en un aumento de 10 veces en las concentraciones de LH en suero y un aumento más pequeño de FSH. Tanto el estrógeno y progesterona, como otros factores ováricos contribuyen a la oleada de LH, ya que no ha podido ser recreada simplemente mediante la administración de estrógeno y una progestina.

El ovocito se libera del folículo en la superficie del ovario aproximadamente 36 horas después de la oleada de LH. Luego viaja por la trompa de Falopio

hasta la cavidad uterina.

Incluso antes de que el oocito sea liberado, las células de la granulosa que lo rodean comienzan a luteinizar y producir progesterona. La progesterona actúa rápidamente para ralentizar el generador de impulsos de modo que los pulsos de LH se vuelven menos frecuentes por la terminación de la oleada.

Las concentraciones de progesterona en el suero que crecen gradualmente tienen un profundo impacto en el revestimiento endometrial, lo que lleva al cese de las mitosis y la "organización" de las glándulas. Este cambio puede detectarse en la ecografía relativamente poco después de la ovulación, donde se pierde la imagen de triple tira y el endometrio se vuelve más uniforme.

Fase lútea media a tardía:

La secreción de progesterona del cuerpo lúteo da lugar a concentraciones gradualmente crecientes de progesterona en la fase luteínica media a tardía. Esto conduce a una disminución progresiva de los impulsos de la hormona luteinizante (LH) hasta un pulso cada cuatro horas. Los pulsos de progesterona se producen poco después de estos lentos impulsos de LH.

En la fase lútea tardía, una disminución en la secreción de LH resulta en una caída gradual en la producción de progesterona y estradiol por el cuerpo lúteo en ausencia de un ovocito fertilizado. Sin embargo, si el ovocito se fertiliza, se implanta en el endometrio varios días después de la ovulación.

La disminución de la liberación de estradiol y progesterona del cuerpo lúteo que se resuelve resulta secuencialmente en la pérdida de suministro de sangre endometrial, desprendimiento endometrial y el inicio de la menstruación aproximadamente 14 días después del aumento de la LH.

En respuesta a la disminución de la producción de esteroides del cuerpo lúteo, el eje hipotálamo-pituitario se libera de la retroalimentación negativa y los niveles de hormona folículo-estimulante se elevan, iniciando así el siguiente ciclo.

Hiperplasia Endometrial (HE)

La hiperplasia endometrial implica una proliferación de las glándulas endometriales que da como resultado una proporción glándula-estroma superior (> 50 por ciento) que la observada en el endometrio proliferativo normal. Esto da lugar a diversos grados de complejidad arquitectónica y atipia citológica. El significado clínico de este diagnóstico es la progresión a adenocarcinoma endometrial. Puede ocurrir morbilidad significativa e incluso mortalidad si la hiperplasia endometrial no se trata y tiene progresión al cáncer ⁸.

Variantes Histopatológicas de Hiperplasia de Endometrio

Se cree que la hiperplasia endometrial produce una continuidad de lesiones que pueden ser las precursoras del carcinoma endometrial según la histología del endometrio⁹. La clasificación de la hiperplasia endometrial ha tenido numerosas terminologías. Sin embargo, la que será nombrada a continuación, es el sistema más utilizado y es el manejado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Sociedad Internacional de

Patólogos Ginecológicos desde 1994. Este sistema caracteriza el patrón arquitectónico glandular como simple o complejo y describe la presencia o ausencia de atipia nuclear.

- Aumento del número de glándulas, pero la arquitectura glandular regular

- Glándulas irregulares aglomeradas

- Hiperplasia simple con presencia de atipia citológica (nucléolos prominentes y pleomorfismo nuclear)

- Hiperplasia compleja con atipia citológica

El estudio retrospectivo original de 170 pacientes de Kurman et al. encontró que las lesiones con diferentes grados de complejidad y presencia de atipia, cuando no se trataron durante una media de 13 años, evolucionaron a adenocarcinoma a diferentes velocidades¹⁰. La hiperplasia simple se asoció con una tasa del 1% de progresión al cáncer, hiperplasia compleja con una tasa de 3%, hiperplasia atípica simple 8%, mientras que la hiperplasia compleja atípica presentó una tasa de progresión al cáncer del 29%. Peor aún, hay un porcentaje de casos de hiperplasia atípica en donde ya existen carcinomas coexistentes.

La terminología para la proliferación anormal del endometrio ha variado. Los términos que se han utilizado incluyen: "hiperplasia adenomatosa", "hiperplasia atípica" y "carcinoma in situ". Algunas, pero no todas, de estas lesiones representan precursores del carcinoma endometrial. El diagnóstico de estas lesiones proliferativas es poco reproducible, ya que es difícil distinguir entre proliferaciones no neoplásicas y proliferaciones neoplásicas, y es difícil determinar la invasión endometrial en una muestra no histerectomizada¹¹.

La última clasificación para la HE realizada por la OMS fue en el año 2015 y tiene solo dos categorías:

no neoplásica

neoplasia intraepitelial endometrial

(NIE).

El sistema OMS 2015 tiene como objetivo reducir la confusión asociada con numerosos términos patológicos, y también para reflejar que la hiperplasia sin atipia es un cambio no neoplásico. Por el contrario, se ha encontrado que la hiperplasia con atipia exhibe muchos cambios celulares y genéticos que están típicamente asociados con el carcinoma invasivo.

Las características patológicas de los esquemas de clasificación de la OMS de 1994 y 2015 incluyen¹¹:

- Endometrio normal: durante el ciclo menstrual normal, el endometrio es proliferativo durante la fase folicular y es secretor durante la fase lútea. El endometrio proliferativo normal no exhibe ninguna acumulación de glándulas dentro del estroma (proporción <50 por ciento de las glándulas al estroma). El endometrio secretor normal puede tener una proporción >50 % de glándula a estroma, pero aunque las glándulas en esta fase de secreción pueden estar acumuladas, se encuentran organizadas, y sus células alrededor están espaciadas y no son mitóticamente activas.
- Hiperplasia simple: consiste en glándulas que están ligeramente amontonadas, con frecuencia están quísticamente dilatadas con evaginación ocasional. Las mitosis están típicamente presentes en las

células glandulares.

- Hiperplasia compleja: consiste en glándulas que están amontonadas en > 50 %. Las glándulas aparecen desorganizadas y tienen evaginación luminal. La mitosis celular está típicamente presente.
- Atipia nuclear: es la presencia de la ampliación nuclear; la cromatina puede estar bien dispersa o agrupada, y / o pueden estar presentes nucléolos prominentes. El conglomerado glandular con células atípicas es el sello distintivo de la neoplasia intraepitelial endometrial. Raramente, la extrema complejidad sin atipia citológica marcada justifica un diagnóstico de hiperplasia atípica.

Riesgo de carcinoma endometrial

Las mujeres con NIE pueden tener carcinoma endometrial coexistente o pueden progresar a carcinoma. Como fue indicado, la OMS establece que la presencia de atipia nuclear en la hiperplasia endometrial es el indicador más importante para el riesgo de coexistencia de carcinoma o progresión. Las mujeres de mayor riesgo incluyen aquellas con: hiperplasia atípica del endometrio o NIE o aquellas con hiperplasia compleja que tienen factores de riesgo significativos para el carcinoma endometrial.

Se ha encontrado que el 37% de las mujeres con un diagnóstico de hiperplasia endometrial atípica en la toma de muestra, tienen carcinoma endometrial en la biopsia subsiguiente o histerectomía. Por lo tanto, las mujeres con un hallazgo de hiperplasia atípica del endometrio en la biopsia endometrial requieren más evaluación e intervención.

La edad avanzada, la obesidad, la diabetes mellitus y la hiperplasia endometrial compleja son los predictores más fuertes del carcinoma

endometrial concomitante entre las mujeres con hiperplasia endometrial.

Diagnóstico

Las mujeres en edad reproductiva con sospecha de hiperplasia endometrial o carcinoma deben someterse a exámenes urinarios o serológicos de gonadotropina coriónica humana para excluir el embarazo como una etiología del sangrado uterino anormal y para asegurar que el muestreo endometrial no interrumpa el embarazo. La medición de los estudios de hematocrito o de coagulación sólo es necesaria si el sangrado uterino es intenso y si se sospecha una anemia o una coagulopatía¹².

Ecografía pélvica - Para las mujeres con sospecha de carcinoma endometrial o hiperplasia, la ecografía pélvica es a menudo el estudio de imagen de primera línea para evaluar otras etiologías de sangrado uterino anormal como leiomiomas.

En las mujeres posmenopáusicas, la evaluación del grosor endometrial por ecografía transvaginal puede utilizarse como un estudio inicial para evaluar la neoplasia de endometrio. El patrón oro para la evaluación de la neoplasia endometrial es la toma de biopsia. Para las posmenopáusicas, es razonable diferir la toma de biopsias si el espesor endometrial es <4 mm. Sin embargo, si una mujer continúa sangrando incluso con una banda endometrial <4 mm, debe realizarse una biopsia.

Por otro lado, en mujeres premenopáusicas con sospecha de neoplasia endometrial, la medición ecográfica del grosor endometrial no puede utilizarse como alternativa a la toma de biopsia.

Muestreo endometrial - El muestreo endometrial suele realizarse con una biopsia endometrial, que puede realizarse en un ambiente ambulatorio sin anestesia ni anestesia local y es el método menos invasivo.

En algunas situaciones clínicas, la biopsia endometrial debe ser realizada con dilatación y curetaje. Se pueden optar esta técnica de dilatación como el procedimiento inicial en algunas mujeres. Esto incluye a las mujeres que no pueden tolerar una biopsia, las que tienen sangrado abundante y las que tienen un riesgo muy alto de cáncer de endometrio, por ejemplo, mujeres con síndrome de Lynch. Algunos especialistas realizan histeroscopia con dilatación y curetaje para asegurar que lesiones focales sean identificadas y biopsiadas.

El diagnóstico de carcinoma endometrial se realiza de forma histológica, basado en los resultados de la evaluación de una biopsia endometrial, una muestra de legrado o una muestra de histerectomía.

Tratamiento

El diagnóstico preciso del tipo de hiperplasia es vital para un tratamiento adecuado basado en el riesgo de cáncer. Una vez que se realiza un diagnóstico tisular de hiperplasia endometrial, el tratamiento depende del grado de hiperplasia, de los síntomas del paciente, como la severidad del sangrado, los riesgos quirúrgicos y el deseo futuro de ser madre.

Las progestinas pueden tratar eficazmente la hiperplasia endometrial para

controlar el sangrado y prevenir la progresión al cáncer. Pueden servir como prevención de recurrencia en aquellos pacientes con algunos factores de riesgo sobreagregados. La hiperplasia sin atipia responde bien a las progestinas. Más del 98% de las mujeres con hiperplasia tratados con progestinas cíclicas experimentan regresión de la enfermedad en 3-6 meses.

Sin embargo, la hiperplasia atípica debe someterse a histerectomía si han completado la edad fértil y son candidatos quirúrgicos razonables debido a un 42% de riesgo de cáncer de endometrio concurrente¹³.

Carcinoma Endometrial (CE)

Los cánceres endometriales se clasifican en dos categorías principales basadas en parámetros histológicos, comportamiento clínico y epidemiología¹⁴. Los tumores tipo I están relacionados con estrógenos y representan más del 80% de los casos. Estos tumores presentan una morfología endometriode bien diferenciada y se asocian generalmente con un pronóstico relativamente bueno.

Los tumores de tipo II, por otro lado, presentan un fenotipo menos diferenciado y presentan peor pronóstico. El carcinoma seroso uterino (CSU) constituye la clase histológica predominante entre los tumores tipo II. Aunque el CSU constituye sólo el 10% de todos los cánceres de endometrio, representa más del 50% de todas las recaídas. CSU se considera un cáncer de alto grado y tiene un pronóstico significativamente más desfavorable que los tumores endometrioides, con una tasa de supervivencia a 5 años del 55%.

2.2 Aspectos conceptuales

Histeroscopia

La histeroscopia es una forma de cirugía mínimamente invasiva. El cirujano inserta un pequeño histeroscopio a través del cérvix al útero y se hace generalmente con anestesia local. El histeroscopio permite visualizar el interior de la cavidad uterina en un monitor de video. La cavidad uterina es entonces inspeccionada para detectar cualquier anomalía¹⁵. Se examina la forma del útero, el revestimiento del útero y busca cualquier evidencia de patología intrauterina (fibromas o pólipos). Otro procedimiento que también se intenta es visualizar las aberturas a las trompas de Falopio.

Muchos ginecólogos utilizarán el histeroscopio para inspeccionar el revestimiento del útero y buscar patología intrauterina como fibromas o pólipos que pueden estar causando sangrado menstrual irregular. La evaluación de la cavidad también se realiza para las mujeres que tienen dificultades para quedar embarazadas. Otras condiciones adecuadas para la histeroscopia incluyen: biopsia del revestimiento endometrial, canulación de las trompas de Falopio, Eliminación de las adherencias intrauterinas (cicatrización), Eliminación de un DIU perdido y ablación endometrial.

Colposcopia

La colposcopia es un procedimiento para examinar de cerca el cuello uterino, la vagina y la vulva para detectar signos de enfermedad. Durante la colposcopia, se utiliza un instrumento especial llamado colposcopio. Este procedimiento puede ser necesario si la prueba de Papanicolaou ha mostrado resultados anormales. Si el especialista encuentra un área inusual de células durante la colposcopia, se puede recolectar una muestra de tejido para las pruebas de laboratorio.

CAPÍTULO 3: METODOLOGÍA

3.1 Diseño de la investigación

- Tipo, alcance y lugar de la investigación

El estudio tiene un diseño retrospectivo, observacional, de tipo descriptivo y de corte transversal. Se evaluarán todas las pacientes del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Teodoro Maldonado Carbo (HTMC) de Guayaquil en el período de un año, comprendido entre enero del 2016 a diciembre del 2016.

Se incluyen a todas las pacientes con diagnóstico ecográfico de Hiperplasia Endometrial y con diagnóstico histopatológico del tipo de hiperplasia. No se incluirán a las pacientes cuyos diagnósticos hayan sido realizados fuera del período de estudio, ni aquellas a las que les falta información necesaria como el peso, talla y resultados de la biopsia.

- Operacionalización de variables del estudio

Las variables consideradas para el estudio son edad; índice de masa corporal (IMC); glicemia; APP de diabetes, HTA, cáncer y SOP; presencia de APF de Diabetes Mellitus y/o hipertensión arterial (HTA) y cáncer en general; el diámetro endometrial obtenido por ecografía transvaginal y el grado de atipia obtenida por la biopsia.

VARIABLE	CONCEPTUALIZACION	INDICADORES	ESCALAS	CLASIFICACIÓN:
Edad	Tiempo que ha vivido una persona contando desde su nacimiento.	Años	1= < o igual a 19 años 2=20 a 30 3=31 a 40 4=41 a 50 5=51 a 60 6= 61 a 70 7= 71 en adelante	Tipo: independiente Naturaleza: cuantitativa, continua Medición: de razón
IMC	Número que se calcula con base al peso (kg) y la estatura (m ²) de la persona; evalúa sobrepeso y obesidad de una población.	Escala de IMC según la CDC	1= debajo de 18.5 2=18.5 24.9 3=25.0 29.9 4=30.0 o más	Tipo: independiente Naturaleza: Cuantitativa, continua Medición: razón
Glicemia	Cantidad de glucosa en una muestra de sangre.	Mg/dl	1= 70 a <100 mg/dl 2= 100 a 125 mg/dl 3= 126 mg/dl o más	Tipo: independiente Naturaleza: Cuantitativa, continua Medición: Intervalo
APP	Antecedentes de la	Enfermedad	0= NR (no refiere)	Tipo:

	propia persona de cualquier enfermedad	descrita en historia clinica	1=DM (diabetes tipo 2) 2=HTA (hipertensión) 3=DM e HTA 4=Ca (cáncer) 5=SOP (síndrome de ovario poliquístico) 6=otros	independiente Naturaleza: cualitativa Medición: Nominal
APF	Registro de los antecedentes médicos de los miembros de una familia	Pacientes con familiares directos con diagnóstico de diabetes y/o cáncer	0=NR (no refiere) 1=DM 2=HTA 3=HTA y DM 4=Ca (cáncer) 5=otros	Tipo: independiente Naturaleza: cualitativa Medición: Nominal
Hiperplasia Endometrial	Proliferación excesiva de las glándulas que recubren la capa interna del útero	Grosor de endometrio en milímetros	0 = No descrito 1 = < 5 mm 2 = 5 - 15 mm 3 = 16 - 25 mm 4 = 26 - 35 mm 5 = > 35 mm	Tipo: dependiente Naturaleza: cuantitativa, discontinua Medición: de intervalo
Biopsia de	Estudio histológico de una muestra de tejido de	Clasificación	0 = No descrito	

endometrio	endometrio	de la OMS	1 = Hiperplasia simple sin atipia 2 = Hiperplasia compleja sin atipia 3 = Hiperplasia simple con atipia 4 = Hiperplasia compleja con atipia	Tipo: dependiente Naturaleza: cualitativa Medición: Ordinal
-------------------	------------	-----------	--	--

3.2 Universo, población y muestra. Criterios de inclusión y criterios de exclusión.

- **Universo**

Para la obtención del universo del estudio se tomaron todas las pacientes del Servicio de Ginecología del HTMC que fueron diagnosticadas con hiperplasia de glándula de endometrio y de las cuales se tomaron muestra para biopsias que se enviaron al Servicio de Anatomía Patológica, durante los 12 meses que respectan al año de 2016. Se obtuvo un total de 214 pacientes con muestras de biopsias endometriales analizadas que corresponden al Universo del estudio. Las pacientes fueron seleccionadas sin tomar en cuenta su grupo etario, ya que el estudio incluye tanto mujeres en edad reproductiva como no reproductiva.

- Población

La población correspondiente para el estudio se obtuvo según los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión:

- Mujeres de cualquier edad atendidas en la consulta externa del HTMC o ingresadas al área de Hospitalización del mismo.
- Pacientes con reporte ecográfico de hiperplasia de endometrio, correspondiente al código CIE-10 N850, que hayan sido diagnosticadas durante el año 2016.
- Pacientes con resultados de biopsia de hiperplasia endometrial (CIE-10 N850) o de cáncer de endometrio (código CIE-10 C54.1) en los registros del Servicio de Anatomía Patológica del HTMC.
- Pacientes con historias clínicas que incluyan antecedentes personales, talla, peso, glicemia y antecedentes patológicos familiares.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que no tengan diagnóstico ecográfico de hiperplasia endometrial en los registros clínicos del HTMC.
- Pacientes a las que no se les haya realizado biopsia para confirmación del diagnóstico de hiperplasia
- Pacientes con historias clínicas incompletas.
- Todos los pacientes que tengan 1 o más criterios de exclusión.

Con estos criterios se obtuvo un total de 130 pacientes que correspondieron a la población del estudio.

- Muestra

En el cálculo realizado para la muestra se utilizó un 95% de nivel de confianza y un 5% de intervalo de confianza con mujeres que fueron escogidas previamente según los criterios de inclusión y exclusión para la población. Fueron incluidas en el estudio un total de 97 pacientes.

3.3 Descripción de los Instrumentos, herramientas y procedimientos de la investigación.

Como primer paso para la recopilación de los datos, el Servicio de Anatomía Patológica proporcionó todos los registros mensuales de muestras de macroscopía del año 2016. A estos registros se les realizó un filtro para incluir solo el *área* de Ginecología y para la *dependencia* de Consulta Externa y Hospitalización, obteniendo un total de 2.325 registros de biopsias. A continuación se filtró el origen de las *muestras* con terminología que abarcara todas las muestras de biopsias de endometrio, se utilizaron los términos:

Se obtuvo un total de 214 pacientes con muestras de biopsias endometriales (Universo).

Se revisaron los diagnósticos de las biopsias y se excluyeron del estudio aquellas en que los hallazgos fueron citología inflamatoria vaginal, endometrio proliferativo sin hiperplasia, quistes de ovario, órganos fetales de abortos diferidos y aquellas catalogadas como muestra insuficiente para diagnóstico. Se tomaron los números de historia clínica de estas pacientes con resultados de biopsias necesarias en el estudio. Para la clasificación de

esta variable, se tomaron como referencia los grados de atipia endometrial establecidos en la primera caracterización de la OMS.

Se procedió a realizar la revisión de las historias clínicas a través del sistema AS400 del HTMC, seleccionando las pacientes que cumplieran con todos los criterios de inclusión. Se retiraron aquellas que tenían historias clínicas sin talla o peso correspondiente al año 2016, laboratorios sin glicemia o con valores desactualizados no correspondientes al tiempo del diagnóstico, también aquellas pacientes que no tenían reportes de ecografía transvaginal o reportes sin la medida del grosor de endometrio necesario para el diagnóstico presuntivo de hiperplasia. Con estos criterios se obtuvo la población del estudio.

Se realizó una tabla ingresando los datos en el programa de Microsoft Office por medio de Excel 2016, ubicando a todas las pacientes y en distintas columnas cada una de las variables de estudio propuestas. Se inició con el grado de atipia encontrado en la biopsia y el grosor endometrial de la ecografía. Se identificó el rango de edad de cada paciente. Posteriormente se ingresaron datos de talla y peso, obteniendo el índice de masa corporal. Se señalaron también los niveles de glicemia encontrados en laboratorios acorde a la fecha de diagnóstico, diferenciando aquellas pacientes que tienen diagnóstico sobre agregado de Diabetes Mellitus. Se indicaron antecedentes personales de HTA, cáncer y SOP. A continuación, se identificó los pacientes que tengan antecedentes patológicos familiares de Diabetes Mellitus y cáncer ya sea ginecológico y no ginecológico.

Una vez obtenidas todas las variables, se procedió a integrarlas en el sistema SPSS para su análisis en conjunto y correlación. A través de

medidas internacionales se estableció la significancia de los datos desde un nivel de confianza mayor de 95% con una $p < 0.05$. Se realizaron tablas de contingencia con n- columnas y n- filas para encontrar la asociación entre cada variable. El método estadístico utilizado fue el Chi cuadrado de Pearson. Finalmente se realizaron gráficos y tablas que muestran las frecuencias y resultados obtenidos.

3.4 Aspectos éticos

Toda la recolección de datos y desarrollo del proyecto fue previamente autorizada por el Departamento de Docencia del Hospital Teodoro Maldonado Carbo del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social de la ciudad de Guayaquil. Así también, el tema en cuestión fue aceptado por el comité de investigación de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo.

Toda la información de los pacientes fue de total privacidad para la realización del estudio y no fue revelada la identidad de ningún paciente. En lo que respecta al consentimiento informado, no fue necesario su empleo ya que la información recolectada fue obtenida a través de intervenciones diagnósticas realizadas anteriormente por el Servicio de Ginecología del Hospital. Las historias clínicas de las cuales se obtuvo las variables del estudio se encuentran en el sistema AS400 del HTMC en donde cada paciente tiene un código de historia clínica personal.

CAPÍTULO 4: ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

4.1 Análisis de las variables

4.1.1 Grupo etario y variantes histopatológicas de hiperplasia endometrial

El primer análisis realizado fue identificar la frecuencia de las variantes histopatológicas de hiperplasia y esta relacionarla con el grupo etario de las mujeres de estudio.

Respecto a las atipias, la hiperplasia simple sin atipia fue la más frecuente entre las pacientes con un 69,1%, seguido de la hiperplasia compleja sin atipia con un 6,2%, en tercer y cuarto lugar estuvieron las hiperplasias con atipia, tanto la simple como la compleja con un 2,1% cada una. Un mayor porcentaje representó el adenocarcinoma de endometrio con un total de 20,6% de casos diagnosticados por biopsia.

DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Hiperplasia Simple sin Atipia	67	69,10%
Hiperplasia Compleja sin Atipia	6	6,20%
Hiperplasia Simple con Atipia	2	2,10%
Hiperplasia Compleja con Atipia	2	2,10%
Adenocarcinoma de Endometrio	20	20,60%
Total	97	100%

Tabla 2: Frecuencias y porcentajes de los diagnósticos histopatológicos

Para la variable edad, las pacientes fueron divididas en 7 rangos según el grupo etario al que pertenecían, estos fueron de 20 años, entre 21 y 30, de 31 a 40, 41 a 50, 51 a 60, 61 a 70 y de 71 años o más. Se consideraron en etapas reproductivas a todas las mujeres iguales o menores a 50 años y en etapas no reproductivas a todas las mayores de 50 años. El estudio estuvo comprendido por un total de 57 mujeres en etapas fértiles y por 40 mujeres en etapas no fértiles.

De las mujeres pertenecientes al rango de 41 a 50 años de edad, el 82,1% tuvo hiperplasia simple, catalogándose este como el rango de edad más común para este tipo de hiperplasia. De las 67 pacientes con hiperplasia simple, 23 pacientes tuvieron entre 41 y 50 años, 15 pacientes entre 31 y 40 años y 13 pacientes entre 51 y 60 años de edad.

De las pacientes con hiperplasia compleja sin atipia, las 6 pacientes

diagnosticadas con este tipo de hiperplasia fueron menores a 60 años. Tres de las 6 pacientes comprendieron el rango de edad de 41 a 50 años, dos pacientes de 31 a 40 años y una de ellas en el rango de 51 a 60 años.

En lo que respecta a las hiperplasias con atipia, una de las dos pacientes diagnosticadas con hiperplasia atípica simple está dentro del rango de 41 a 50 años y la otra paciente con el mismo tipo de atipia en el rango de 71 años o más. Por otro lado, en la hiperplasia atípica compleja, una de las pacientes comprende el rango de 21 a 30 años y la segunda paciente se encuentra en el rango de 51 a 60 años.

De las pacientes con adenocarcinoma de endometrio, el 80% de ellas tuvieron edades por encima de los 51 años. Entre estas, 5 de las 20 pacientes diagnosticadas tuvieron de 51 a 60 años, 6 pacientes tuvieron edades entre 61 y 70 años y 5 pacientes pertenecieron al rango de 71 años o más. Ninguna de las 20 pacientes con adenocarcinoma fue menor a 31 años. De todas las pacientes del estudio que tuvieron 71 años o más, el 62,5% tuvieron diagnóstico histopatológico de adenocarcinoma.

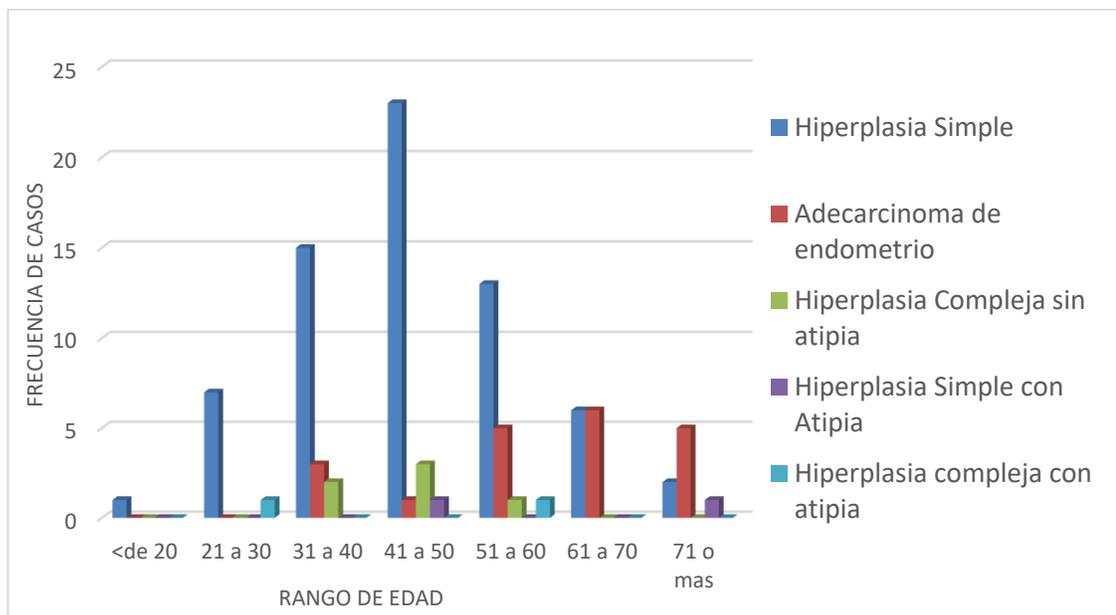


Gráfico 1: Grupo etario vs. Variantes histopatológicas

En el análisis estadístico con un Chi cuadrado de Pearson de $X^2 = 37,900$, un p-valor de 0,0354954 y una probabilidad de error de 3,54% se ha demostrado la relación de las variables edad e hiperplasia endometrial, con un aumento de la frecuencia de las mujeres a presentar hiperplasia a una mayor edad. Así también, el mayor nivel de gravedad o grado atipia de la hiperplasia aumenta a una edad superior.

4.1.2 Índice de Masa Corporal y tipos de hiperplasia endometrial

En el análisis del índice de masa corporal con los resultados histopatológicos, se utilizó la clasificación de la OMS del estado nutricional según el IMC. Los intervalos se encuentran en normopeso (de 18,5 a 24,9), sobrepeso (25 a 29,9) y obesidad (30 o más). En un análisis global, el 88,65% de las pacientes estudiadas se encontraron fuera de su IMC normal, distribuidas tanto en intervalos de sobrepeso como de obesidad. La hiperplasia simple sin atipia predominó en el intervalo de sobrepeso en el

44,77% de las pacientes. En esta misma hiperplasia, dentro del intervalo de obesidad se encontró el 40,29% y en el intervalo normal el 14,92%.

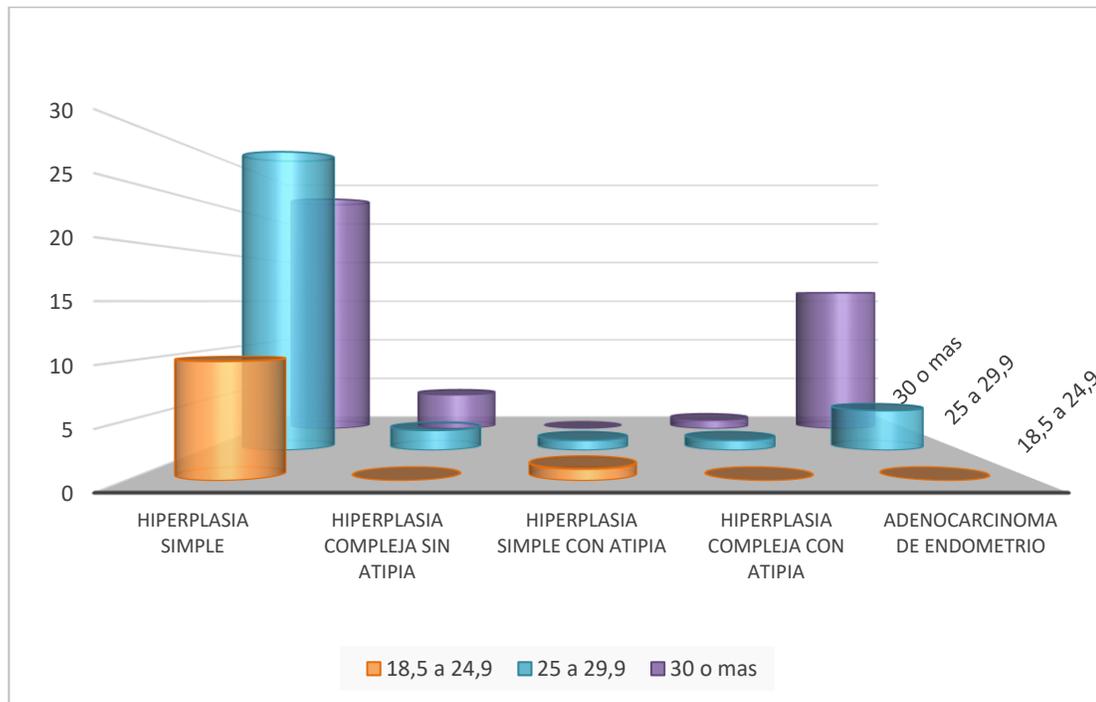


Gráfico 2: IMC vs. Variantes histopatológicas

Las pacientes con hiperplasia compleja sin atipia estuvieron en un 66,67% en intervalo de obesidad y un 33,33% en intervalo de sobrepeso. En la hiperplasia simple con atipia el 50% estuvo en el rango de normo peso y el 50% en rango de sobrepeso. Las pacientes con hiperplasia compleja con atipia estuvieron en un 50% con sobrepeso y un 50% con obesidad.

Por otra parte, todas las pacientes con cáncer endometrial tuvieron un IMC de sobrepeso u obesidad. El 80% de estas pacientes (16 pacientes) se encontraron con un IMC de 30 o más y el 20% (4 pacientes) con IMC de 25 a 29,9. Con base al análisis estadístico con un Chi cuadrado de Pearson, $\chi^2 =$

15,410, un p-valor de 0,0416471 y una probabilidad de error de 4,1% se demuestra que la frecuencia de mujeres de presentar hiperplasia aumenta en el grupo de las pacientes con sobrepeso y obesidad.

4.1.3 Glicemia y variantes histopatológicas de hiperplasia de endometrio

Los niveles de glicemia de las pacientes de estudio fueron clasificados en tres grupos según los criterios diagnósticos mayores de diabetes, prediabetes y estados de riesgo de la American Diabetes Association (ADA) (Ver Tabla en referencias). Estos valores fueron tomados según el criterio de glicemia en ayunas, los cuales se distribuyen en 70 a < 100 mg/dl, 100- 125 mg/dl (prediabetes) y 126 mg/dl o más (diabetes).

Los porcentajes en la hiperplasia simple sin atipia se distribuyeron de la siguiente forma: 73,13% de los pacientes con glicemias menores a 100 mg/dl, 23,9% con glicemias entre 100 y 125 mg/dl y 2,9% con glicemias de 126 mg/dl o más. Ahora bien, en las hiperplasias complejas sin atipia, los valores de glucosa en sangre se encontraron en 33,33% para cada uno de los tres grupos de glicemia.

En la hiperplasia simple con atipia una de las pacientes tuvo un valor de glicemia entre 70 y <100 mg/dl y la segunda paciente un valor de 126 o más. Así también, en las pacientes con atipia compleja se obtuvo un valor dentro del rango normal y el otro valor de glicemia en cambio, entre 100 y 125 mg/dl.

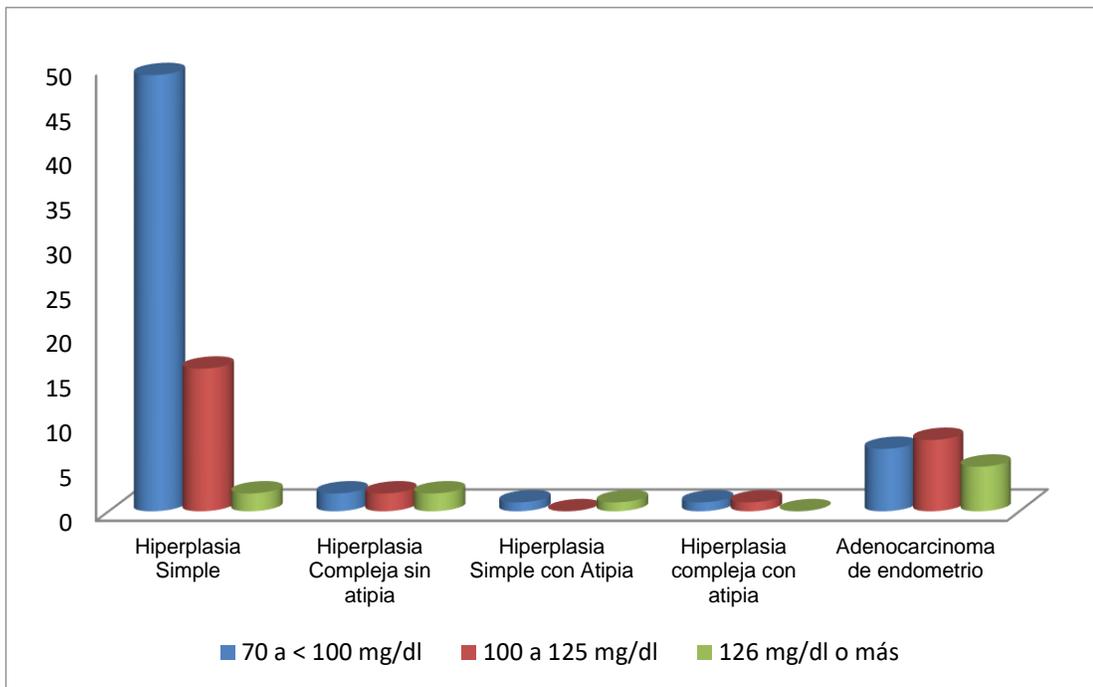


Gráfico 3: Glicemia vs. Variantes histopatológicas

En los casos de adenocarcinoma, el 40% de las pacientes diagnosticadas se encontraron con valores de prediabetes, 25% con valores de diabetes y el 35% con valores normales. Adicionalmente, al tomar los 10 pacientes de la muestra total que estuvieron con glicemia de 126 mg/dl o >, se obtuvo que el 50% de estos fueron pertenecientes expresamente, al grupo de adenocarcinoma.

Con un Chi cuadrado de Pearson, $X^2 = 21,025$ y un p-valor de 0,0070807, se demuestra con una probabilidad de error de 0,7%, que el riesgo de presentar hiperplasia con atipias más severas o complejas aumenta en el grupo de los pacientes con glicemias mayores o iguales a 126mg/dl.

4.1.4 Antecedentes patológicos personales y tipos de hiperplasia endometrial

El siguiente análisis se realizó con las enfermedades previas o enfermedades de base de cada paciente. Se realizó una limitación de las patologías que serían incluidas, siendo estas antecedentes de cáncer de cualquier origen, hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus 2 (DM), hipertensión más diabetes mellitus 2 (HTA/DM), infertilidad y síndrome de ovarios poliquísticos (SOP)

incluidos antecedentes como asma, artritis reumatoide, anemia, hipotiroidismo y arritmias.

pertenecieron las pacientes que no referían ningún tipo de antecedente personal.

De las mujeres con hiperplasia simple sin atipia, 9 de ellas tuvieron HTA, 4 tuvieron historia previa de cáncer, 3 mujeres SOP, 2 con HTA/DM, 2 pacientes con antecedentes de infertilidad y solo con DM 1 paciente. Sin embargo, 24 pacientes de este grupo (35,8%) no refirieron ninguna enfermedad y 22 pacientes (32.8%) tuvieron otros antecedentes no enlazados a la patología de la que se realiza la investigación.

En las pacientes con hiperplasia compleja sin atipia se presentó un caso (16,66%) en cada una de las siguientes patologías: cáncer, DM, HTA/DM, infertilidad, SOP y NR.

Los antecedentes patológicos personales se comportaron de la siguiente forma en las hiperplasias atípicas: 50% (1 paciente) con HTA/DM y 50% (1 paciente) en NR en el grupo de las atípicas simples y, 50% (1 paciente) con HTA y 50% (1 paciente) en otros antecedentes en el grupo de las atípicas

complejas.

En el grupo de las pacientes con adenocarcinoma, hubo 9 casos de HTA/DM (45%), 1 caso diabetes (5%) y 3 casos de HTA (15%). Hubo antecedentes de SOP en 2 ocasiones (10%), 2 pacientes (10%) con otros antecedentes y 3 pacientes (15%) sin ningún antecedente personal.

ANTECEDENTES PATOLÓGICOS PERSONALES VS TIPO DE ATIPIAS						
	Hiperplasia Simple	Hiperplasia Compleja sin atipia	Hiperplasia Simple con Atipia	Hiperplasia compleja con atipia	Adenocarcinoma	Total
NR	24 82,8%	1 3,4%	1 3,4%	0 0,0%	3 10,3%	29 100,0%
CÁNCER	4 80,0%	1 20,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	5 100,0%
HTA	9 69,2%	0 0,0%	0 0,0%	1 7,7%	3 23,1%	13 100,0%
DM	1 33,3%	1 33,3%	0 0,0%	0 0,0%	1 33,3%	3 100,0%
HTA Y DM	2 15,4%	1 7,7%	1 7,7%	0 0,0%	9 69,2%	13 100,0%
INFERTILIDAD	2 66,7%	1 33,3%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	3 100,0%
SOP	3 50,0%	1 16,7%	0 0,0%	0 0,0%	2 33,3%	6 100,0%
OTROS	22 88,0%	0 0,0%	0 0,0%	1 4,0%	2 8,0%	25 100,0%
TOTAL	67 69,1%	6 6,2%	2 2,1%	2 2,1%	20 20,6%	97 100,0%

Tabla 3: Frecuencia de los antecedentes patológicos personales

Al realizar el análisis estadístico con un Chi cuadrado de Pearson, $X^2 = 48,756$, un p-valor de 0,008871 y una probabilidad de error de 0,88% se demuestra que el riesgo de presentar adenocarcinoma endometrial aumenta si la persona diagnosticada con hiperplasia tiene patologías sobre agregadas de Diabetes Mellitus e hipertensión arterial.

4.1.5 Antecedentes patológicos familiares de las pacientes de estudio y variantes histopatológicas de hiperplasia endometrial

Con la variable de antecedentes patológicos familiares (APF) se buscó encontrar si existe alguna relación entre los antecedentes familiares de cáncer (Ca), hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus 2 (DM) e hipertensión arterial y diabetes mellitus 2 (HTA/DM) con el tipo de atipia de los sujetos de estudio. Tal como en la variable de APP, se creó un grupo de NR para aquellos que no tienen ningún antecedente familiar y el grupo otros para aquellos que tuvieron antecedentes familiares de alguna otra patología aislada.

Respecto a las pacientes con hiperplasia simple sin atipia, 22 de ellas estuvieron en el grupo NR, 15 tuvieron familiares con HTA, 11 mujeres indicaron antecedentes de cáncer en su familia, 11 indicaron que tienen familiares con HTA/DM, 7 pacientes tuvieron APF de DM y 1 paciente tuvo

En el siguiente grupo de atipia, la compleja sin atipia, se presentaron 3 pacientes con APF de HTA/DM, 1 paciente con HTA, 1 paciente con DM y 1 paciente no refirió ningún antecedente familiar. Por otro lado, en el grupo de las hiperplasias simples con atipia, las 2 pacientes de este tipo de atipia indicaron no tener ningún antecedente familiar. A la inversa del grupo antes mencionado, las 2 mujeres con hiperplasia compleja con atipia registraron tener antecedentes en su familia de HTA/DM.

Finalmente, el grupo de las pacientes diagnosticadas con adenocarcinoma

se comportó diferente en comparación a la variable de APP. En esta ocasión, hubo 9 casos que pertenecieron al grupo NR. El antecedente de DM se presentó en 5 pacientes, el historial de cáncer e HTA/DM estuvo en 2 pacientes para cada grupo, 1 mujer tuvo APF de HTA y 1 mujer tuvo otros antecedentes.

El análisis estadístico de esta relación se obtuvo con un Chi cuadrado de Pearson, $X^2 = 25,558$ y un p-valor de 0,1809. Al tener estos valores, se obtuvo una probabilidad de error de 18% la cual no permite demostrar que los antecedentes de los familiares de los sujetos de estudio se relacionan con el desarrollo de hiperplasia de endometrio.

4.1.6 Grosor endometrial en pacientes pre y post menopáusicas

Se comparó el grosor endometrial medido en milímetros por ecografía transvaginal con la edad de las pacientes que fue dividida en dos parámetros: menores de 50 años a quienes se consideró premenopáusicas y mayores de 50 años consideradas como postmenopáusicas.

GROSOR DEL ENDOMETRIO	IGUAL O MENOR DE 50 AÑOS	MAYORES DE 50 AÑOS
Media	16,32 mm	14,60 mm
Intervalo de confianza	18,4 – 14,2	16,5 – 12,7

Tabla 4: Comparación del grosor endometrial en pre y post menopáusicas

Los resultados obtenidos para el grupo de pacientes menores de 50 años de edad fue una media de 16,32 mm con un intervalo de confianza entre 14,2

mm a 18,4 mm. El grupo de pacientes mayores a 50 años tuvo una media de grosor endometrial de 14,60 mm con intervalo de confianza entre 12,7 mm y 16,5 mm.

4.2 Discusión

La hiperplasia de endometrio es considerada una lesión premaligna que puede progresar a cáncer endometrial, el cual ha tenido una incidencia en aumento. El desarrollo de esta hiperplasia es de causa multifactorial en donde pueden intervenir factores no modificables como la genética y factores modificables como el estilo de vida.

En cuestión a los resultados obtenidos, la hiperplasia típica simple fue la de mayor frecuencia con el 60,1% y en segundo lugar la típica compleja con el 6,2%. Resultados similares se encontraron en ^{16,} en donde se incluyeron pacientes que fueron atendidas por cualquier patología endometrial, encontrando que las hiperplasias representan la mitad de estas patologías (54.9%, n=454) y la mayoría de ellas fueron hiperplasias sin atipia. Los casos de hiperplasia sin atipia en su mayoría fueron simples con una frecuencia del 62%, las hiperplasias complejas representaron un 23%.

En lo que respecta a las hiperplasias atípicas se encontraron ciertas diferencias en las cifras, mientras que en el estudio de ^{et al.} las hiperplasias atípicas fueron en su mayoría complejas con un 12% y las simples con un 3%, en el presente estudio se encontró que tanto las simples como las complejas tuvieron solo un 2,1% de frecuencia. En el caso del carcinoma de endometrio, el estudio citado identificó que su frecuencia se

encontró en el 19% de mujeres¹⁶, en este estudio, paralelamente, se obtuvo CE en el 20,6% de las pacientes.

En el

media de diagnóstico de 47 años y la edad media de las hiperplasias atípicas fue de 53 años de edad. Entre los 68 casos de hiperplasia atípica, encontraron diagnosticados 19 casos entre 40 y 50 años. Para los adenocarcinomas, la edad media fue de 64 años, pero tuvieron, sorpresivamente, 3 casos entre 30 y 40 años y 11 casos diagnosticados en mujeres menores de 50 años¹⁶. En el presente trabajo se obtuvo edades equivalentes, con rangos de 41 a 50 años para las hiperplasias simples sin atipia, pero las hiperplasias complejas, tuvieron una mayor edad, con rangos hasta 60 años. Dentro de este diagnóstico 3 pacientes estuvieron en el rango de 41 a 50 años, 2 pacientes de 31 a 40 años y 1 paciente de 51 a 60 años.

Para las hiperplasias atípicas simples una paciente tuvo de 41 a 50 años y en el diagnóstico de atípicas complejas, una paciente se encontró en el rango de 51 a 60 años. Interesantemente, hubo un caso de este tipo de atipia en el rango de 21 a 30 años. En el ámbito de los adenocarcinomas, el rango más común de edad fue de 61 a 70 años y hubo 5 casos de mujeres de 71 años o más, pero, tal como sucedió en el estudio antedicho, se encontraron 3 casos de mujeres entre 31 y 40 años.

Por otro lado, en uno de los estudios más importantes con respecto a la incidencia de hiperplasias endometriales, publicado en el 2009 y que fue desarrollado en un período de 18 años por Reed et al., se evidenció una edad media mayor de diagnóstico de hiperplasias, entre 50 y 54 años de edad y las hiperplasias atípicas, tuvieron una tasa máxima entre 60 y 64

años de edad¹⁷. Sin embargo, en el presente estudio, se encontraron mujeres con hiperplasias atípicas de menor edad, tal como fue mencionado anteriormente.

En lo que concierne al IMC, muchos estudios han proporcionado gran evidencia sobre el daño del sobrepeso y obesidad para la patología endometrial, concordando con los resultados obtenidos en la presente investigación. Se obtuvo que el 88,65% de las mujeres se encuentran en un IMC de sobrepeso u obesidad.

Los casos de hiperplasias simples sin atipia tuvieron rangos de sobrepeso en

66,67% de las hiperplasias complejas sin atipia tu puede observar que estos resultados se encuentran conformes al estudio de Topcu et al., donde el valor promedio de IMC de las pacientes con hiperplasia fue de 30,23¹⁸.

et al., en las últimas décadas se ha observado un aumento significativo de la obesidad infantil y adolescente¹⁹. Esto es de particular interés para el estudio en cuestión, ya que formaron parte 8 mujeres que se encontraron entre los 21 y 30 años y una muj Con la incógnita de que si su sobrepeso inició en épocas más tempranas de la vida.

Los adolescentes con sobrepeso y obesidad son más propensos que sus compañeros más delgados a tener complicaciones ginecológicas durante la juventud y la vida adulta según el estudio publicado por Montemayor et al.²⁰. Esto se explica porque la obesidad está relacionada con niveles más altos de

estrógenos circulantes en mujeres posmenopáusicas y con concentraciones de globulina de unión a hormonas sexuales a las que se unen.

De la misma forma, algunos datos apoyan la opinión de que la obesidad es el factor de riesgo más fuerte para el desarrollo de carcinoma endometrial.

con un aumento aproximado del triple de riesgo de cáncer de endometrio en mujeres blancas y negras²¹. En afinidad con lo expuesto, en la presente investigación el 80% de las pacientes con cáncer endometrial se encontraron con un IMC .

Se encontró una asociación muy significativa en el estudio de mujeres japonesas del autor Hosono et al. entre el alto IMC a la edad de 18 a 20 años con el riesgo de carcinoma endometrial²². Indica que un IMC elevado a los 20 valor $P = 0,005$, al igual que un aumento del IMC durante la edad adulta con $P < 0,001$. También encontraron una asociación positiva del aumento de peso a los 20 años con el riesgo de cáncer, el cual se observó significativo sólo para el adenocarcinoma endometrioide particularmente²². El resultado del estudio nombrado equipara lo obtenido en este estudio, donde el porcentaje restante de mujeres con adenocarcinoma (20%), que no tuvo un IMC de obesidad, se encontró en un I .

Curiosamente, en otro estudio realizado por Lu et al., el aumento de peso superior al 35% del límite superior normal en la edad adulta temprana mostró una tendencia a desarrollar CE 10 años antes que en mujeres sin exceso de peso²³.

En el estudio realizado por Ozdemir et al. se divide a la población en 2 grupos según tengan o no patología endometrial, siendo así el grupo 1 con hiperplasia o cáncer de endometrio y el grupo 2 con endometrio normal. Todos los parámetros metabólicos, incluidos el nivel de glucosa, colesterol total, ldl y triglicéridos fueron superiores en el grupo 1 en comparación con el grupo 2. Conjuntamente, el HDL fue menor en el grupo 1 en comparación con el grupo no patológico²⁴. En comparación, el presente estudio registró valores de glucosa más elevados en los casos de adenocarcinoma, que en aquellos casos de hiperplasias simples sin atipia. Las mujeres con CE tuvieron niveles de glucosa > mujeres con alteración del nivel de glucosa en ayunas.

En el mismo estudio señalado, los grupos fueron estratificados al igual que en este trabajo, En el grupo de todos los parámetros metabólicos fueron similares entre los subgrupos a excepción del nivel de glucosa en ayunas (nivel medio de 118,5 en los pacientes con patología endometrial y 96,7 en el grupo sano). En cambio, en el grupo de > 50 años, tanto el grosor endometrial como IMC, circunferencia abdominal y parámetros metabólicos, fueron significativas en el grupo 1. Nuevamente se establece que la edad es de gran influencia al comparar las variables de investigación.

Al referirse a los antecedentes patológicos personales de esta investigación, se encontró la mayor asociación entre HTA/DM y el grupo de pacientes con adenocarcinoma endometrial. De las mujeres con este diagnóstico hubo un total de 10 casos con diabetes y 12 casos con hipertensión, con una asociación significativa de $p=0,008$. La diabetes se ha encontrado como un gran factor de riesgo para la hiperplasia endometrial en algunas investigaciones realizadas. Un ejemplo es el estudio de Montemayor et al.

donde la DM fue asociada con un 30-40% de incremento de riesgo en las pacientes estudiadas.

De acuerdo con el estudio de Topcu et al., la diabetes mellitus y menopausia fueron un factor de riesgo significativo para hiperplasia endometrial. La situación posmenopáusica y la DM pueden aumentar la transformación premaligna de hiperplasia endometrial e incluso, de pólipos endometriales. Por lo tanto, argumentan que los clínicos tienen que cuidar la evaluación de las mujeres diabéticas posmenopáusicas con pólipo o hiperplasia endometrial¹⁸.

De la misma manera en el estudio de Ozdemir et al., la DM e HTA fueron encontrados significativamente elevados en el grupo de patología endometrial con valores de $p=0.002$ y $p=0.034$ respectivamente²⁴. También indicaron que la hipertensión, la diabetes, los niveles de glucosa y el consumo de alimentos de alto índice glucémico se han encontrado positivamente significativos para el riesgo de cáncer endometrial, exclusivamente en mujeres obesas.

A diferencia del resto de variables de investigación, la variable de APF no tuvo una asociación significativa con la hiperplasia endometrial, ni con el adenocarcinoma de endometrio. Esto se asemeja con otros estudios como el de Perera y Molina quienes encontraron que no existía una asociación significativa con la historia familiar de cáncer de endometrio, ovario o mama²⁵.

Respecto al grosor endometrial, el valor medio en el estudio de Topcu et al. fue de 7 mm con un rango entre 5 y 15 mm¹⁸. Por otro lado, los valores de

mm para las mujeres mayores de 50 años en el estudio de Ozdemir et al ²⁴. En comparación con ambos estudios, en este trabajo se obtuvo un valor 50 años y una media de 14,60 mm para las mujeres > a 50 años.

CAPÍTULO 5: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

- La hiperplasia simple sin atipia fue la HE de mayor prevalencia, seguido de las HE compleja sin atipia y a continuación las HE atípicas. Respecto al adenocarcinoma de endometrio, este se presentó en una mayor proporción a lo esperado, pero en concordancia con estudios similares.
- La cantidad de mujeres premenopáusicas fue similar a la cantidad de mujeres menopáusicas que fueron parte del estudio.
- En lo que respecta al grupo etario, el más común fue de 41 a 50 años. Las hiperplasias simples sin atipia se encontraron en su mayoría en el rango de 41 a 50 años. Sin embargo, 15 pacientes estuvieron en el rango de 31 a 40 años. De los 2 casos hallados de hiperplasia atípica compleja, impresiona la paciente del rango de edad de 21 a 30 años. En los casos de las mujeres con adenocarcinoma, estas pacientes tuvieron edades por encima de los 51 años y el grupo etario más común fue de 61 a 60 años. Hubo 3 casos excepcionales con rangos de edad de 31 a 40 años de edad. En coherencia con la severidad de la enfermedad, más de la mitad de las mujeres del estudio que tuvieron 71 años o más, tuvieron diagnóstico histopatológico de adenocarcinoma.
- Según la variable de IMC, la proporción de pacientes que se encontró fuera de su IMC normal fue mucho mayor a la esperada, más de la tercera parte de las mujeres de estudio estuvieron en sobrepeso u obesidad. En la hiperplasia simple sin atipia predominó el intervalo de sobrepeso, las pacientes con HE compleja sin atipia estuvieron en su

mayoría en intervalo de obesidad y el resto del grupo en intervalo de sobrepeso. La totalidad de pacientes diagnosticadas con CE tuvieron un IMC de sobrepeso u obesidad, en su gran mayoría un IMC ≥ 30 .

- Tres cuartos de las hiperplasias simples sin atipia se encontraron con valores de glicemia en ayuno normales. Por otro lado, casi la tercera parte de los casos de CE tuvieron valores de glucosa en ayuno alterados.
- Los APP tuvieron mayor asociación con los casos de adenocarcinoma de endometrio, y de estos, se encontró mayor prevalencia de HTA/DM entre las pacientes.
- No se demostró relación significativa entre la variable APF y los diagnósticos histopatológicos de las muestras de endometrio, estadísticamente comprobado con el valor p de 0,1809.
- Finalmente, según la medida del grosor endometrial, el valor medio fue de 16,32 mm para las mujeres < 50 años y de 14,60 mm para las mujeres mayores a 50 años.

Como se muestra con los datos anteriores, se pudo comprobar que la edad $>$ a 50 años, un IMC de sobrepeso u obesidad y un valor de glicemia en ayunas ≥ 100 se relaciona con un incremento del riesgo de hiperplasia de endometrio de mayor complejidad y atipia nuclear. Así también, se comprobó la relación de la HE atípica y compleja con los APP de diabetes e hipertensión. Contrariamente, no hubo relación entre antecedentes patológicos familiares y la severidad de las variantes de hiperplasia endometrial.

Con todo lo evidenciado, se demuestra la importancia de que los especialistas en Ginecología realicen historias clínicas completas con el peso

actual del paciente y un adecuado control con la obtención del índice de masa corporal. Tener en cuenta que la obesidad a edades más tempranas genera un riesgo mucho mayor. Siempre se deben considerar las enfermedades sobre agregadas del paciente tales como como diabetes mellitus e hipertensión, las cuales no solo generan mayor riesgo de ACV (Accidente cerebrovascular) o IAM (Infarto Agudo de Miocardio) sino también, un mayor riesgo de patologías ginecológicas como adenocarcinoma endometrial o una transformación maligna de hiperplasia.

Recomendaciones:

- Se deben realizar mejores tomas de muestra de biopsia para evitar histológico.
- Se podrían incluir en futuras investigaciones mayores variables de estudio para síndrome metabólico tales como: colesterol total, LDL, triglicéridos, HDL y perímetro de cintura abdominal.
- Se puede realizar una investigación prospectiva siguiendo casos diagnosticados de hiperplasias y estudiar su comportamiento luego de 5 o 10 años.

CAPÍTULO 6: MATERIALES DE REFERENCIA

Referencias Bibliográficas

1. Sorosky J. Cáncer Endometrial. 1st ed. Connecticut; 2012.
2. World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Report. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Endometrial Cancer. 1st ed. 2013.
3. Sorosky J. Endometrial Cancer. 2nd ed. Obstetrics & Gynecology; 2008.
4. Insaurrealde G, Díaz C, Ferreira M. Diagnostico Histopatológico en Pacientes con Carcinoma de Endometrio. 4th ed. Rev. Salud Pública Parag.; 2014.
5. Matsuo K, Ramzan A, Gualtieri M, Mhawech-Fauceglia P, Machida H, Moenina A et al. Prediction of concurrent endometrial carcinoma in women with endometrial hyperplasia. 2nd ed. Gynecologic oncology; 2015.
6. Rodríguez C. Correlación del grosor endometrial por ecografía transvaginal con biopsia endometrial en pacientes de la unidad de ginecología del hospital san francisco de quito desde enero del 2012 hasta enero 2015. 1st ed. Quito; 2015.

7. Freire W, Ramírez-Luzuriaga M, Belmont P, Mendieta M, Silva-Jaramillo K, Romero N et al. Encuesta Nacional de Salud y nutrición. 1st ed. ENSANUT-ECU; 2012.
8. Chiang J. Premalignant Lesions of the Endometrium [Internet]. 1st ed. Warner Huh; 2016 [cited 16 January 2017]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/269919-overview?pa=X4HygO2etVSfvKZeGIh32AZMmHLeXd1FjyZbukNd46lqhYHxLwwTByk8DmhqAfso43mU9jD%2B1DtnxY47OmyybA%3D%3D#a1>
9. Committee on Gynecologic Practice Society of Gynecologic Oncology. Endometrial Intraepithelial Neoplasia. 1st ed. 2015.
10. Kurman R, Kaminski P, Norris H. The Behavior of Endometrial Hyperplasia A Long-Term Study of "Untreated" Hyperplasia in 170 Patients. 1st ed. Washington DC: American Cancer Society Research Development Program in Clinical Investigation; 1985.
11. Reed SD, Urban RR. Endometrial Hyperplasia, Endometrial Intraepithelial Carcinoma, and Epithelial Cytoplasmic Change. Diagnosis of Endometrial Biopsies and Curettings [Internet]. 2017;;178-207. Available from: https://www.uptodate.com/contents/classification-and-diagnosis-of-endometrial-hyperplasia?source=search_result&search=hiperplasia%20endometrial&selectedTitle=2~143#H7

12. Chen L-may, Berek J. Endometrial carcinoma: Clinical features and diagnosis [Internet]. Endometrial carcinoma: Clinical features and diagnosis. Uptodate ; 2016 [cited 2017 Jul 19]. Available from:
https://www.uptodate.com/contents/endometrial-carcinoma-clinical-features-and-diagnosis?source=see_link§ionName=CLINICAL%20PRESENTATION&anchor=H336595#H336595
13. Trimble C, Kauderer J, Zaino R, Silverberg S, Lim P, Burke J et al. Concurrent Endometrial Carcinoma in Women with a Biopsy Diagnosis of Atypical Endometrial Hyperplasia A Gynecologic Oncology Group Study. 1st ed. American Cancer Society; 2006.
14. Bruchim I, Sarfstein R, Werner H. The IGF hormonal network in endometrial cancer: functions, regulation, and targeting approaches [Internet]. 1st ed. Antonino Belfiore; 2014 [cited 16 January 2017]. Available from:
<http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fendo.2014.00076/full>
15. What is a Hysteroscopy? [Internet]. 1st ed. 2011 [cited 16 January 2017]. Available from: <http://www.obgyn.net/pelvic-pain/what-hysteroscopy>
16. Clinical and pathological correlations in endometrial pathology [Internet]. Journal of Medicine and Life. Carol Davila University Press; 2015 [cited 2017Jul16]. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4656971/>

17. Reed SD, Newton KM, Clinton WL, Epplein M, Garcia R, Allison K, et al.

Incidence of endometrial hyperplasia. [Internet]. American journal of obstetrics and gynecology. U.S. National Library of Medicine; 2009 [cited 2017Jul16]. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19393600>

18. Topcu

et al. Risk Factors for Endometrial Hyperplasia Concomitant Endometrial Polyps in Pre- and Post-menopausal Women [Internet]. Korea Science. Asian Pacific Organization for Cancer Prevention; 2014 [cited 2017Jul16].

Available from:

http://ocean.kisti.re.kr/downfile/volume/apocp/POCPA9/2014/v15n13/POCPA9_2014_v15n13_5423.pdf

19.

more aware of endometrial cancer in adolescents? [Internet].

Developmental Period Medicine. Wydawnictwo Aluna; 2016 [cited

2017Jul16]. Available from: <http://medwiekurozwoj.pl/articles/2016-3-1.pdf>

20. Elizondo-Montemayor L, Hernandez-Escobar C, Lara-Torre E, Nieblas B, Gomez-Carmona M. Gynecologic and Obstetric Consequences of Obesity in Adolescent Girls [Internet]. Gynecologic and Obstetric Consequences of Obesity in Adolescent Girls - ScienceDirect. Journal of Pediatric & Adolescent Gynecology; 2016 [cited 2017Jul16]. Available from:

https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S1083318816001820.pdf?locale=es_ES

21. Cote ML, Alhadj T, Ruterbusch JJ, Bernstein L, Brinton LA, Blot WJ, et al. Risk factors for endometrial cancer in black and white women: A pooled analysis from the Epidemiology of Endometrial Cancer Consortium (E2C2) [Internet]. Cancer causes & control : CCC. U.S. National Library of Medicine; 2015 [cited 2017Jul18]. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4528374/>

22. Hosono S, Matsuo K, Hirose K, Ito H, Suzuki T, Kawase T, et al. Weight gain during adulthood and body weight at age 20 are associated with the risk of endometrial cancer in Japanese women. [Internet]. Journal of epidemiology. U.S. National Library of Medicine; 211ADAD [cited 2017Jul18]. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21986192>

23. Lu L, Risch H, Irwin ML, Mayne ST, Cartmel B, Schwartz P, et al. Long-term overweight and weight gain in early adulthood in association with risk of endometrial cancer [Internet]. International journal of cancer. Journal international of cancer. U.S. National Library of Medicine; 2011 [cited

2017Jul18]. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3125463/>

24. Özdemir S, Batmaz G, Ates S, Celik C, Incesu F, Peru C. Relation of metabolic syndrome with endometrial pathologies in patients with abnormal uterine bleeding. [Internet]. Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology. U.S. National Library of Medicine; 2015 [cited 2017Jul18]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26182187>

25. Perera Boza, O., Molina Peñate, L. and Torres Toledo, J. (2017).

Caracterización de la hiperplasia endometrial en el Hospital

[online]

Scielo.sld.cu. Available at:

[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2014000300003)

[600X2014000300003](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2014000300003) [Accessed 11 Aug. 2017].

26. Physiology of the normal menstrual cycle [Internet]. Uptodate.com. 2017

[cited 17 August 2017]. Available from:

https://www.uptodate.com/contents/physiology-of-the-normal-menstrual-cycle?source=search_result&search=endometrial%20cycle&selectedTitle=5~150

27. Centro para el control y prevención de Enfermedades. El índice de masa corporal para adultos [Internet]. 1st ed. 2015 [cited 16 January 2017]. Available from:
https://www.cdc.gov/healthyweight/spanish/assessing/bmi/adult_bmi/index.html
28. Dugdale D. Examen de glucemia [Internet]. 1st ed. Washington: David Zieve; 2012 [cited 16 January 2017]. Available from:
<http://umm.edu/health/medical/spanishency/articles/examen-de-glucemia>
29. Nölting M, Correa M, López C, Miechi H, Tozzini R, Ugarteche C. [Internet]. 2nd ed. 2011 [cited 16 January 2017]. Available from:
http://www.fasgo.org.ar/archivos/consensos/ovario_poliq.pdf
30. Oxford Wing Dictionaries. Definición de edad en Español [Internet]. 1st ed. [cited 16 January 2017]. Available from:
<https://es.oxforddictionaries.com/definicion/edad>
31. Diagnosis of Diabetes NEJM [Internet]. New England Journal of Medicine. 2017 [cited 11 August 2017]. Available from:
<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMcp1103643>
32. Classification and diagnosis of endometrial hyperplasia [Internet]. Uptodate.com. 2017 [cited 9 August 2017]. Available from:
https://www.uptodate.com/contents/classification-and-diagnosis-of-endometrialhyperplasia?source=search_result&search=endometrial%20h

yperplasia&selectedTitle=2~144

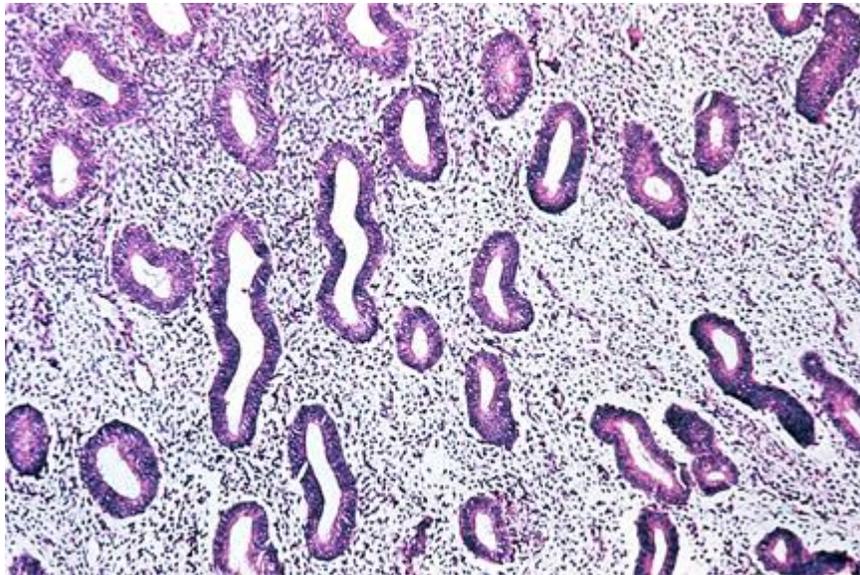
33. Hiperplasia Simple Atípica - ppt descargar [Internet]. Slideplayer.es. 2017 [cited 9 August 2017]. Available from: <http://slideplayer.es/slide/1526665/>
34. Cancer cervico uterino [Internet]. Es.slideshare.net. 2017 [cited 9 August 2017]. Available from: <https://es.slideshare.net/cabreramay/cancer-cervico-uterino-35842056>

Anexos

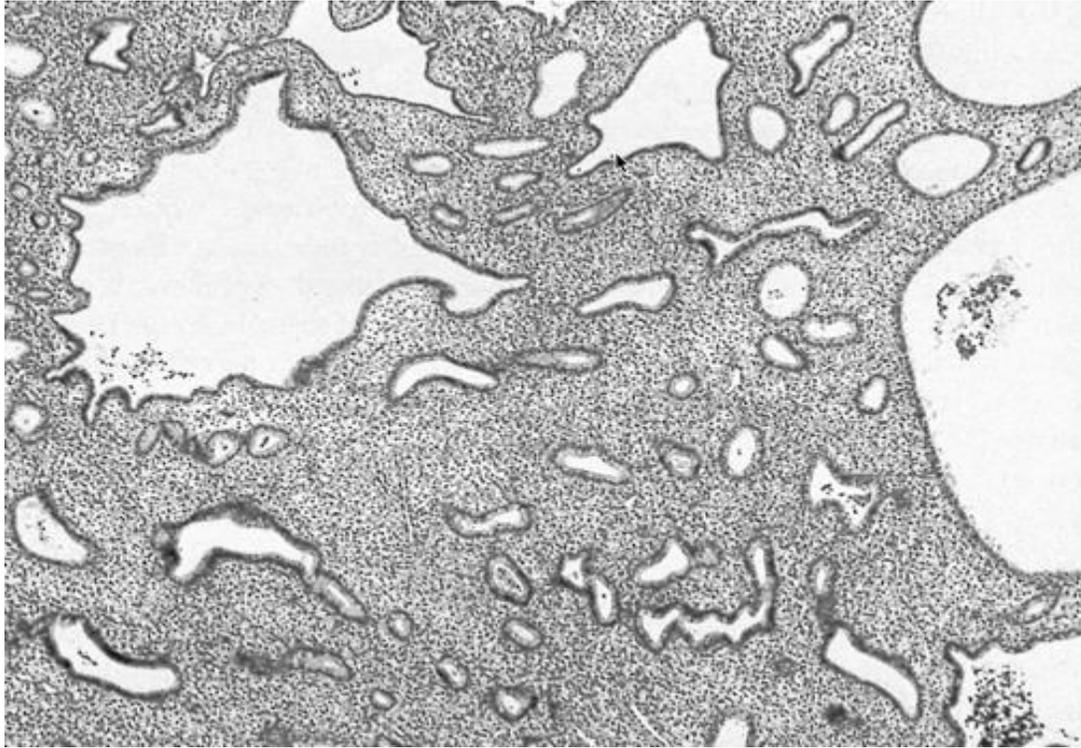
Anexo 1: Criterios diagnósticos mayores de diabetes, prediabetes y estados de riesgo ³¹

Criterios diagnósticos mayores de diabetes y prediabetes y estados de riesgo				
Medición	American Diabetes association		Organización Mundial de la Salud	
	Diabetes	Prediabetes	Diabetes	Alteración de la regulación de la glucosa
Glucemia en ayunas	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl (alteración de la glucemia en ayunas)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl (alteración de la glucemia en ayunas)
Glucemia 2 horas posprandial (PTG)	≥200mg/dl	140-199 mg/dl	≥200mg/dl	140-199 mg/dl
Glucemia al azar (en pacientes con síntomas de hiperglucemia clásicos)	≥200mg/dl		≥200mg/dl	
Hemoglobina glicosilada	≥6,5%	5,7 a 6,4%	≥6,5%	

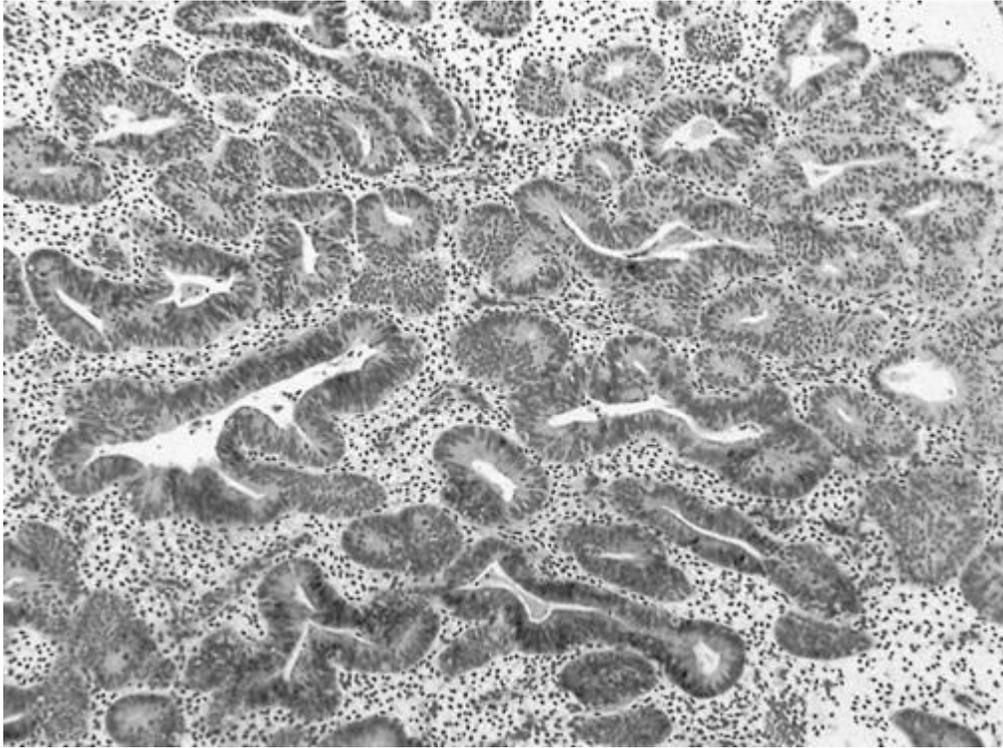
Anexo 2: Endometrio Proliferativo Normal ³²



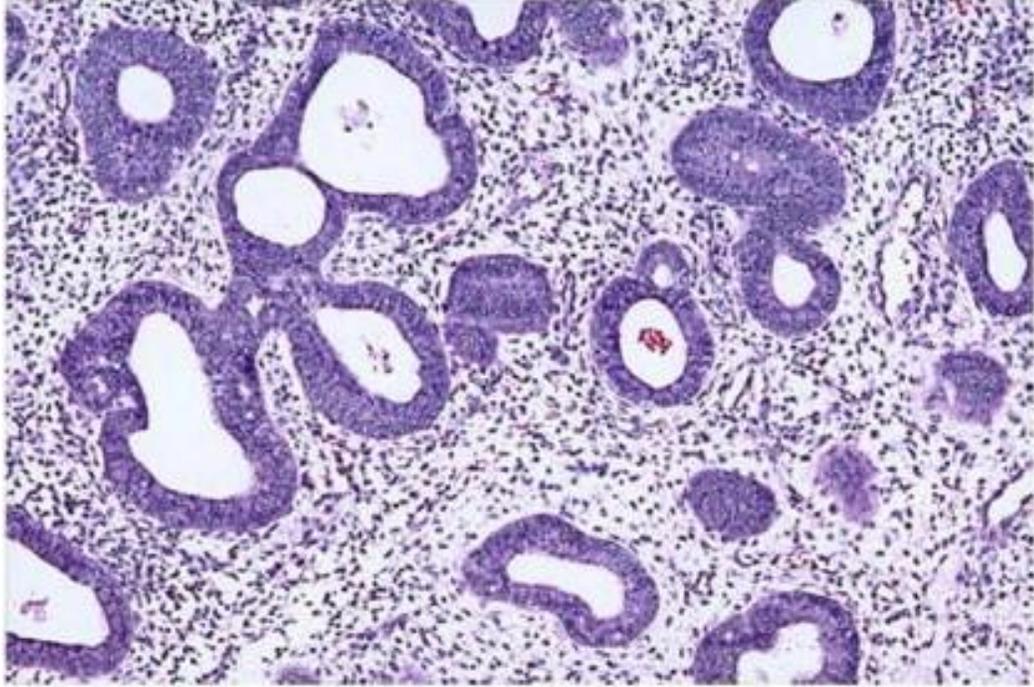
Anexo 3: Hiperplasia simple sin atipia ³²



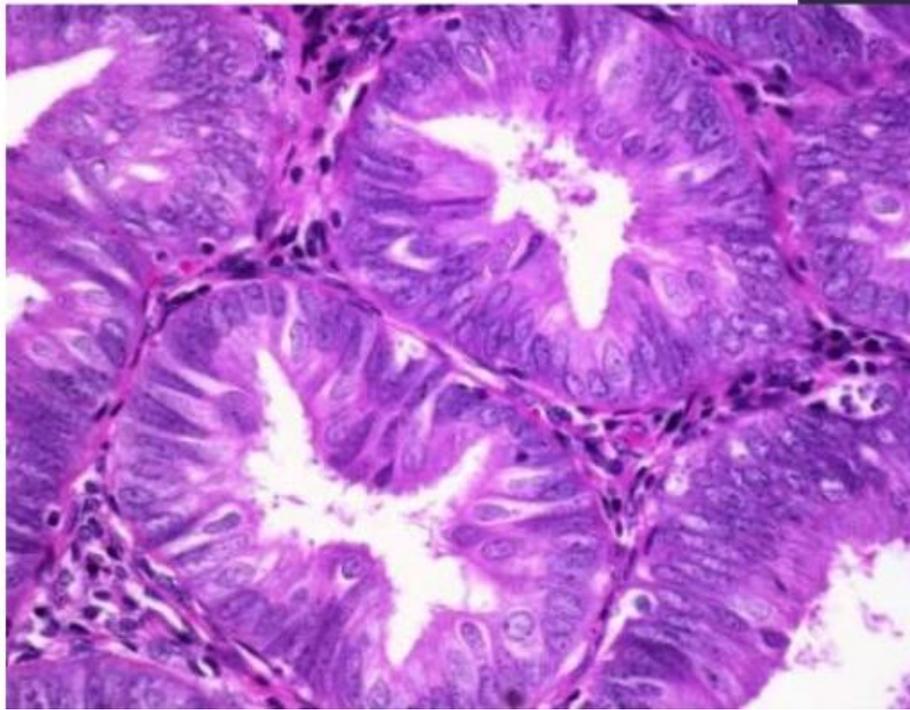
Anexo 4: Hiperplasia compleja sin atipia ³²



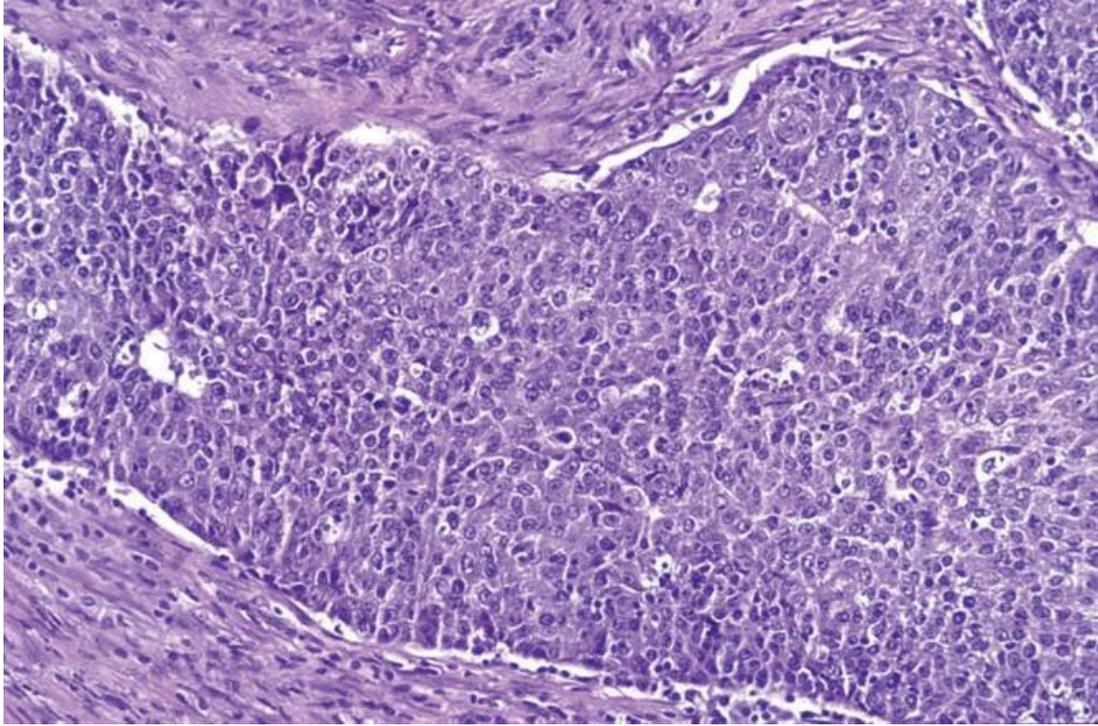
Anexo 5: Hiperplasia simple con atipia ³³



Anexo 6: Hiperplasia compleja con atipia ³⁴



Anexo 7: Adenocarcinoma de Endometrio ⁶



Anexo 8



Memorando Nro. IESS-HTMC-JUTGI-2016-0443-M

Guayaquil, 24 de octubre de 2016

PARA: Sra. Med. María Antonieta Zunino Cedeño
Coordinador General de Investigación Hospital de Especialidades -
Teodoro Maldonado Carbo

ASUNTO: Solicitud de Informe de factibilidad del estudio "Factores de riesgo de hiperplasia endometrial en mujeres en etapas reproductivas y no reproductivas del Hospital Teodoro Maldonado Carbo, en los años 2015-2016", presentado por la Srta. Solís

De mi consideración:

Es factible y muy útil el tema presentado, "*Factores de riesgo de hiperplasia endometrial en mujeres en etapas reproductivas y no reproductivas del Hospital Teodoro Maldonado Carbo, en los años 2015-2016*",

Con sentimientos de distinguida consideración.

Atentamente,

Documento firmado electrónicamente

Dr. Walter Luis Andrade Mendoza
**JEFE DE LA UNIDAD TÉCNICA DE GINECOLOGÍA, ENCARGADO
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES - TEODORO MALDONADO CARBO**

Referencias:
- IESS-HTMC-CGI-2016-0614-M

Anexos:
- [solicitud_de_estudio_de_factibilidad_d_ela_srta_gabriela_solis_interna_de_medicina.pdf](#)

Anexo 9: Cronograma general de la investigación

	Junio a septiembre 2016	Octubre a diciembre 2016	Enero a febrero 2017	Marzo a mayo 2017	Junio a agosto 2017	Septiembre 2017
Realización de ficha de tesis						
Solicitud de permiso al hospital						
Elaboración de anteproyecto						
Revisión de anteproyecto por docente						
Recolección de datos						
Tabulación de datos y variables						

Análisis estadístico de datos obtenidos, resultados.						
Elaboración final, y conclusiones de la investigación						