

**UNIVERSIDAD MILITAR NUEVA GRANADA
PROGRAMA DE ESPECIALIZACION EN GINECOLOGIA Y
OBSTETRICIA
Y
UNIDAD DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
HOSPITAL UNIVERSITARIO CLÍNICA SAN RAFAEL**

TITULO:

**ENGROSAMIENTO ENDOMETRIAL HETEROGENEO COMO PREDICTOR DIAGNOSTICO DE
PATOLOGIA ENDOMETRIAL, EN MUJERES POSTMENOPAUSICAS.**

2013

**ENGROSAMIENTO ENDOMETRIAL HETEROGENEO COMO PREDICTOR DIAGNOSTICO DE
PATOLOGIA ENDOMETRIAL, EN MUJERES POSTMENOPAUSICAS.**

AUTORES:

ELIZABETH RIVERA MURILLO

Residente de 3 año Ginecología y Obstetricia. UMNG

LAURA SUSANA AVILA JAIMES

Residente de 2 año Ginecología y Obstetricia. UMNG

TUTOR DE PROYECTO: DRA LINA SOLEDAD GARZON PULIDO

Especialista. Ginecóloga y Obstetra. UMNG.

Coordinadora Médica

Servicio de Cirugía Ginecológica

HUCSR

**UNIVERSIDAD MILITAR NUEVA GRANADA
HOSPITAL UNIVERSITARIO CLINICA SAN RAFAEL
UNIDAD DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**

2013

“La Universidad Militar y el Hospital Universitario Clínica San Rafael, no se hacen responsables de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a todos aquellos que apoyaron nuestra idea y fueron parte activa de la investigación, a nuestros padres, amigos y profesores quienes nos brindaron de manera desinteresada y sincera su conocimiento y disposición de enseñanza, valores en virtud de nuestra formación profesional y humana. Al Hospital Universitario Clínica San Rafael por ser nuestra casa, claustro de formación y a nuestras pacientes pilares del estudio médico.

TABLA DE CONTENIDO

| | |
|----------------------------|----|
| Introducción | 5 |
| Planteamiento del problema | 7 |
| Pregunta de investigación | 8 |
| Justificación | 9 |
| Objetivos | |
| • Objetivo General | 11 |
| • Objetivos Específicos | 12 |
| Marco teórico | 13 |
| Propósito | 20 |
| Hipótesis | 21 |
| Metodología | |
| • Tipo de Estudio | 21 |
| • Población y Muestra | 21 |
| • Cálculo de Muestra | 21 |
| • Criterios de Inclusión | 23 |
| • Criterios de Exclusión | 24 |
| • Definición de Variables | 25 |
| ○ Tabla de variables | 26 |
| Plan de Análisis | 27 |
| • Análisis Estadístico | 28 |
| • Aspectos Éticos | 30 |
| Resultados | 30 |
| • Análisis Multivariado | 38 |
| Discusión | 41 |
| Conclusiones | 43 |

INTRODUCCION

El cáncer de endometrio es uno de los cánceres ginecológicos más frecuentes en el mundo occidental aproximadamente el 80% ocurre en la postmenopausia y su tendencia al incremento de la incidencia está asociada de manera estrecha a la epidemia de obesidad que se presenta a nivel mundial (1). En Colombia, el adenocarcinoma de endometrio ocupa el segundo lugar en frecuencia entre las enfermedades malignas ginecológicas, después del carcinoma de cuello uterino y el cáncer de ovario. Según datos de Globocan 2002, la tasa de incidencia en Colombia es de 6,6 X 100.000 mujeres con una mortalidad de 4,1 X 100.000 mujeres; presentándose 1.114 casos nuevos al año(3) y de acuerdo al anuario estadístico del Instituto Nacional de Cancerología del 2007, se presentaron en total de 87casos para ese año (2,8%) y de esos el 62.1% correspondieron al subtipo histológico endometriode, siendo el grupo de mujeres mayores de 50 años las más afectadas (2).

Aunque la incidencia está aumentando, la tasa de mortalidad ha demostrado una reducción moderada de aproximadamente 15% a partir de la década de 1970 hasta la actualidad debido al diagnóstico e intervención terapéutica en estadios tempranos de la enfermedad (4). El exceso de estimulación estrogénica sin oposición se ha reconocido como un factor de riesgo principal para el carcinoma endometrial y es también un potente inductor de hiperplasia endometrial por lo tanto es común encontrar que estos cambios preceden o coexisten con un carcinoma endometrial (4).

Muchos casos se detectan incidentalmente por la mayoría de las Hiperplasias Endometriales clínicamente suele ser asintomática, pero pueden presentarse después de un sangrado uterino anormal (HUA) por un aumento en el grosor endometrial normal, valorado a través de la ultrasonografía transvaginal (UTV); y requiere de una biopsia endometrial que puede conseguirse utilizando: una pipeta, guiado por histeroscopia o por curetaje; lo cual permite una aproximación al diagnóstico histológico y con ello la intervención terapéutica apropiada en pro de prevenir la progresión de entidades pre-neoplásicas o un carcinoma (5).

Este trabajo pretende determinar la predicción diagnóstica de las características ultrasonográficas del engrosamiento endometrial, heterogéneo o irregular, con los hallazgos histológicos malignos, en mujeres con alto riesgo de cáncer endometrial, postmenopáusicas con HUA; y ofrece un criterio

de selección diagnóstica en aquellas pacientes asintomáticas en quienes según la ASOCIACION AMERICANA DEL CANCER 2010 no se recomienda la toma rutinaria de biopsia (16), dado que los riesgos exceden los beneficios y la incidencia de cáncer endometrial no excede el 1% con un endometrio menor o igual a 4.5mm. Por lo tanto determinar toma de biopsia en una paciente postmenopáusica con engrosamiento endometrial depende de la valoración individual de sus factores de riesgo y está condicionada a los hallazgos endometriales ultrasonográficos en dos grupos de riesgo diferentes, asintomáticas y con sangrado, lo cual influye directamente en la toma de decisiones terapéuticas apropiadas que cambian el curso de una enfermedad neoplásica con un diagnóstico temprano.

En el HOSPITAL UNIVESITARIO CLINICA SAN RAFAEL (HUCSR) en el año 2012 se realizaron 465 legrados ginecológicos y 25 histeroscopias para estudio de patología endometrial a mujeres mayores de 45 años, lo anterior obliga a evaluar el estudio pre quirúrgico que tenían estas pacientes (UTV) y los hallazgos histológicos que se obtuvieron asociados a las características endometriales que presentaban en cuanto a la presentación de cáncer endometrial. Esto genera grupos de riesgo para patología endometrial y posibilidades de estudio en la prevención de la progresión del carcinoma endometrial.

PROBLEMA

PLANTEAMIENTO

La literatura mundial reporta que aproximadamente el 70% de mujeres postmenopáusicas con hemorragia uterina anormal son diagnosticadas con hallazgos benignos, el 15% con carcinoma y el restante 15% recibe un diagnóstico de hiperplasia endometrial (HE), que incluye una gama de lesiones, desde proliferaciones leves y reversibles hasta los precursores inmediatos y el carcinoma oculto (5). Por el otro lado el 30% restante de las asintomáticas menos del 0.003% presenta cáncer endometrial; estos son los dos escenarios de repercusión de este trabajo, que correlaciona el diagnóstico clínico de un hallazgo morfológico ultrasonográfico en dos cohortes de estudio con la presentación o ausencia de un síntoma como la hemorragia, y la probabilidad de encontrar ese grupo de mujeres con hallazgos neoplásicos, para involucrarlas en un conjunto de acciones encaminadas a disminuir la progresión de la enfermedad y mejorar la supervivencia que hasta el 72% de los casos se logra con el diagnóstico en estadio I(16).

En segundo lugar, aproximadamente 50% de las mujeres diagnosticadas con hiperplasia con atipias puede tener concurrente un carcinoma. No es sorprendente que la mayoría de estas mujeres se sometan a histerectomía como tratamiento primario, pero el tratamiento no quirúrgico también puede ser eficaz teniendo en cuenta el grupo de edad de presentación es por encima de los 65 años, en el que aumentan las comorbilidades. Tercero, los datos sobre los riesgos de progresión en mujeres con hiperplasia endometrial que conservan su útero son extremadamente limitados. Los datos emergentes indican el riesgo a largo plazo entre las mujeres con hiperplasia simple o compleja del 5 es menor %, pero el riesgo entre las mujeres con atipias es aproximadamente del 30% (5). Estos datos resaltan las áreas prioritarias para la investigación, como el aumento la reproducibilidad de diagnóstico oportuno encaminado a mejorar la discriminación entre los grupos de riesgo de cáncer endometrial en mujeres postmenopáusicas con y sin hemorragia uterina anormal.

FORMULACION DE LA PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿El hallazgo ultrasonográfico de engrosamiento endometrial heterogéneo o irregular es un predictor diagnóstico de hallazgos histológicos de patología endometrial maligna en pacientes postmenopáusicas mayores de 45 años con hemorragia uterina anormal?

JUSTIFICACION

La identificación de un precursor de cáncer como la hiperplasia endometrial con atipias asociado a la visualización ultrasonográfica de engrosamiento endometrial de características heterogéneas en mujeres postmenopáusicas con HUA, podría mejorar la evaluación del riesgo, detección temprana y prevención de la progresión del adenocarcinoma endometrial (7).

Sin embargo, recientemente se han realizado estudios estadísticamente rigurosos, en poblaciones características, basados en estimaciones de riesgo y la tasa de progresión para los diferentes patrones de proliferación endometrial, pero faltan datos, que correlacionen las características del endometrio visualizadas en la ultrasonografía y la probabilidad de presentar una anomalía histológica asociada, en mujeres cuyo riesgo de progresión es verdaderamente alto, como las posmenopáusicas y en quienes una histerectomía temprana puede marcar la diferencia de morbi-mortalidad (6).

El papel de la ecografía en la evaluación de la hemorragia posmenopáusica ha cambiado notablemente, de poco o ningún papel en 1990 a un prioritario hoy día. En los años transcurridos desde entonces, numerosos estudios han demostrado que el ultrasonido es al menos tan sensible como la biopsia de endometrio para el cáncer endometrial y que puede ser fiable al excluir el cáncer sin necesidad de biopsia en algunas mujeres con sangrado posmenopáusico y asintomáticas (7). En particular, numerosos estudios han demostrado que las mujeres con un grosor endometrial de 4 mm o menos tienen una probabilidad extremadamente baja de cáncer de endometrio y por lo tanto no necesitan someterse a la biopsia y menos si son asintomáticas (16). El ultrasonido también puede ayudar en la selección de una apropiada técnica de biopsia (6). Pero hasta el momento son pocos los estudios que correlacionan las características morfológicas por ultrasonido de un endometrio grueso >4 mm y las anomalías histológicas que este hallazgo puede indicar en mujeres postmenopáusicas con o sin hemorragia (7) (12).

Los hallazgos citológicos de atipias requieren de una intervención activa en el tratamiento dado que su presencia se correlaciona con un riesgo importante de progresión a cáncer endometrial, así como un aumento de la tasa de cáncer de endometrio oculto hasta del 50% (4).

Con los datos que aporta el estado del arte, ante las aproximaciones diagnosticas ultrasonográficas y por biopsia de las posibilidades de estudio de la patología endometrial, es necesario hacer una extrapolación de datos epidemiológicos a nivel mundial y correlacionarlos en un estudio en la población ginecológica postmenopausica del HUCSR que determine la utilidad y motive a los ginecólogos a describir con precisión las características ultrasonográficas endometriales para discriminar grupos de alto o bajo riesgo para patología endometrial, en las mujeres postmenopausicas mayores de 45 años y con ello individualizar las posibilidades de tratamiento temprano.

OBJETIVO GENERAL

- Determinar la relación diagnóstica existente entre engrosamiento endometrial heterogéneo o irregular como predictor diagnóstico de hallazgos histológicos de patología endometrial en pacientes postmenopáusicas mayores de 45 años, que presentaron hemorragia uterina anormal vs asintomáticas, que consultaron al servicio de Ginecología y Obstetricia del HUCSR, durante el 2012.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Determinar la relación entre engrosamiento endometrial heterogéneo y la probabilidad de presentación de patología endometrial maligna en mujeres postmenopáusicas que presentaron hemorragia uterina anormal vs las asintomáticas.
- Determinar la relación de la paridad con la presentación de engrosamiento endometrial heterogéneo y la presentación de patología endometrial en mujeres postmenopáusicas que presentaron HUA (grupo de alto riesgo para Ca endometrial).
- Determinar el pico de edades de presentación de patología endometrial maligna en mujeres postmenopáusicas que presentaron HUA (grupo de alto riesgo para Ca endometrial) vs asintomáticas.
- Determinar el grosor endometrial que se presentó en el mayor número de casos, relacionado con patología endometrial maligna en mujeres postmenopáusicas que presentaron hemorragia uterina anormal (grupo de alto riesgo para Ca endometrial) vs asintomáticas.

MARCO TEORICO

La hemorragia uterina anormal (HUA), definida como cualquier tipo de sangrado que por sus características de frecuencia y cantidad difiere de la menstruación normal (13), corresponde a cerca del 10% de las causas de consulta ginecológica, siendo de mayor prevalencia en mujeres en los dos extremos de la vida reproductiva, y afectando aproximadamente al 22% de mujeres postmenopausicas sanas mayores de 35 años. El sangrado post menopáusico es la presencia hemorragia después de 12 meses de ausencia de menstruación, por encima de los 40 años y sin otra causa médica o patológica que la explique, es una causa común de consulta en la práctica ginecológica. La prevalencia es aproximadamente del 10% después de la menopausia (7-9).

Particularmente en la mujer postmenopáusica es una patología de estudio inmediato para dilucidar sus causas dentro de las cuales se encuentran patologías malignas como cáncer cervical, hiperplasia endometrial con atipia y en un alto porcentaje el carcinoma de endometrio (14-16) en aproximadamente un 10% de los casos(6-9), incluso hay series que reportan prevalencias de patología maligna de hasta el 60% (16), ó condiciones menos serias como pólipos benignos endometriales en un 10 – 20% de los casos, atrofia endometrial en el 50% de los casos, hiperplasia endometrial y fibromas (6-9), sin embargo hay que tener en cuenta que la prevalencia de este tipo de patologías varia con la presencia de factores de riesgo asociados como obesidad, hipertensión, diabetes y baja paridad en la mujer (15).

El carcinoma endometrial es el cáncer ginecológico más frecuente en mujeres postmenopausicas y el 95% de las mujeres que lo padecen presentan sangrado post menopáusico (9), pero se debe tener en cuenta que aunque este tipo de patología maligna es poco frecuente en mujeres menores de 35 años no es ausente (15).

Hay interrelaciones importantes entre las causas de sangrado postmenopausico, a pesar de ser citadas como entidades diferentes. En particular hiperplasia endometrial, con citología de atipia pueden progresar a carcinoma y los pólipos endometriales pueden contener focos de carcinoma hasta un 29% de los casos (6).

Dentro del estudio diagnóstico la HUA, se encuentra la evaluación ultrasonográfica del endometrio, prueba que tiene un alto valor predictivo negativo para patología maligna como causa de la HUA. Desde Karlsson et al, en 1995 se demostró que el hallazgo por ultrasonografía de un endometrio menor a 4 mm tiene un valor predictivo negativo hasta del 100%. The American College of Obstetricians and Gynecologists indica que ante la presencia de un endometrio menor de 4 mm, no es necesaria la evaluación del tejido endometrial por medio de biopsia, con una alta probabilidad de diagnóstico de endometrio atrófico (14). Esta evaluación ultrasonográfica del endometrio en mujeres menopáusicas se puede realizar en cualquier momento del mes, dado que no presentan estímulo hormonal fluctuante que lleva alteraciones ecográficas dependientes del ciclo (15).

La técnica más usada para la evaluación de engrosamiento endometrial es la medición de la capa anterior y posterior endometrial, en un plano sagital, en el nivel de mayor engrosamiento estimado. Esta técnica ha demostrado ser altamente reproducible, con baja tasa de variación intra e interobservador (16) Fig. 1.

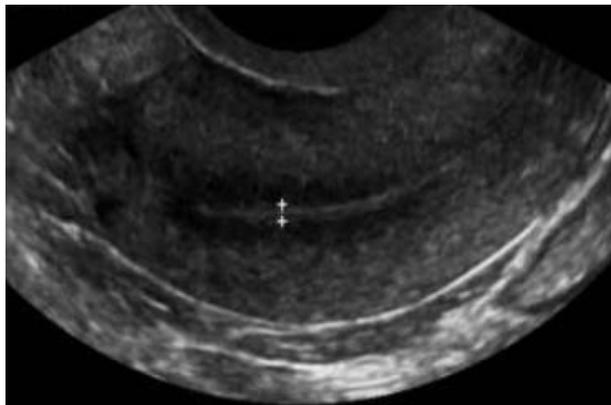


FIGURA 1. Endometrial Thickness Measurement for Detecting Endometrial Cancer in Women With Postmenopausal Bleeding. A Systematic Review and Meta-Analysis. TIMMERMANS, Anne MD. Et al. OBSTETRICS & GYNECOLOGY. VOL. 116, NO. 1, JULY 2010

El papel del ultrasonido ha cambiado de forma marcada, desde pequeño o ningún papel en 1990 a un rol principal hoy en día. En la actualidad muchos estudios realizados han mostrado que el ultrasonido es tan sensible como la biopsia para detección de cáncer endometrial y que puede excluir cáncer sin necesidad de biopsia en algunas mujeres con sangrado postmenopáusico (6).

Las características endometriales ultrasonográficas se han relacionado con malignidad. El endometrio atrófico el ultrasonido típico es un endometrio uniforme y angosto(fig.1). Un pólipo endometrial se muestra como un área focal de engrosamiento endometrial, con una vesícula en crecimiento visible en el doppler color y en algunos casos quistes entre la porción engrosada del

endometrio. La hiperplasia endometrial típicamente se visualiza como endometrio engrosado y homogéneo(fig 2). La característica ultrasonográfica más sugestiva de carcinoma endometrial es un endometrio heterogéneo y engrosado con línea endometriometrial no visualizada (6) (fig 3).

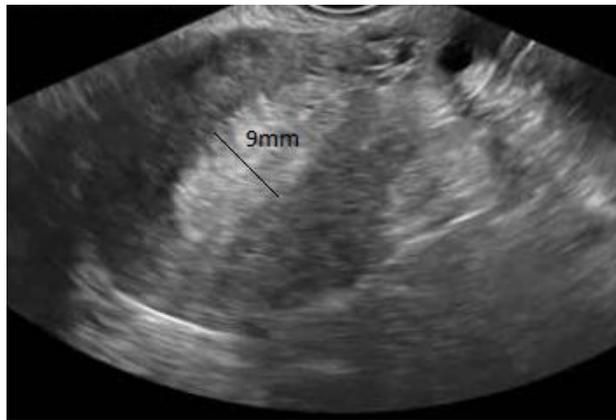


FIGURA 2. Sonography in ostmenopausal Bleeding.GOLDSTEIN, Steven R. J Ultrasound Med. 2012; 31:333 – 336.

En el pasado, el método principal de investigación era la Dilatación y Curetaje. Para reducir la invasividad de estos procedimientos diagnósticos, se introdujo la ultrasonografía, biopsia endometrial e histeroscopia han casi reemplazado este método. El uso de la biopsia endometrial redujo costos en el diagnóstico sin afectar la expectativa de vida de la paciente (9), convirtiéndose en el método diagnóstico definitivo para diagnóstico histológico de la hemorragia post menopáusica. Meta-análisis recientes reportan sensibilidad para detección de cáncer endometrial por biopsia desde un 25% a un 100% con tasa de sensibilidad del 99.6% para biopsias tomadas con cureta de Pipelle, igualmente se reportan sensibilidad del 39 % al 100% de hiperplasia con atipia post biopsia (16).

En el 2000 la sociedad de radiólogos en ultrasonografía concluye que el estudio del sangrado postmenopáusico realizado con biopsia o ultrasonografía requiere ser complementado con más estudios para un diagnóstico certero. Descarta excluir malignidad con solo el hallazgo ultrasonográfico (16) de engrosamiento endometrial.

Aun no existe consenso sobre cuál es el método más eficaz y eficiente en la vía del diagnóstico de atipia en sangrado post menopáusico y engrosamiento endometrial a nivel ecográfico (9).

La hiperplasia endometrial, como una de las causas principales de sangrado en la mujer postmenopáusica, es un diagnóstico histológico caracterizado por sobrecrecimiento de las glándulas con o sin proliferación estromal. Se define como proliferación y dilatación de las glándulas endometriales moderada y altamente reversible, característica de la respuesta a la estimulación estrogénica o de la anovulación (5) . Existen varias clasificaciones basadas en la apariencia de las glándulas y el estroma, sin embargo la más importante es la hiperplasia con atipia, ya que se considera que es una entidad precursora de carcinoma endometrial, con reportes de coexistencia con hiperplasia con atipia de un 30 – 40% (8-16).

De acuerdo a su arquitectura y presencia o ausencia de atipias citológicas se clasifican en 4;

4.1 Hiperplasia endometrial simple: Se refiere al aumento variable en número y tamaño de glándulas endometriales con una adecuada proporción de glándulas a estroma 50/50 (5). Riesgo de progresión a carcinoma es del 1% (14).

4.2 Hiperplasia endometrial compleja: Consta de glándulas arquitectónicamente irregulares y con un aumento de la proporción glándula/estroma (5). Riesgo de progresión a carcinoma es del 3% (11).

4.3 Hiperplasia endometrial simple con atipias: Se refiere al aumento de la expresión dispersa o escasa de la cromatina del núcleo celular < 50% de las células (5). Riesgo de progresión a carcinoma es del 8% (11).

4.4 Hiperplasia endometrial compleja con atipias: Se refiere al aumento de la expresión de la cromatina nuclear celular en conglomerados >50% de las células(5). riesgo de progresión a carcinoma es del 29% (11).

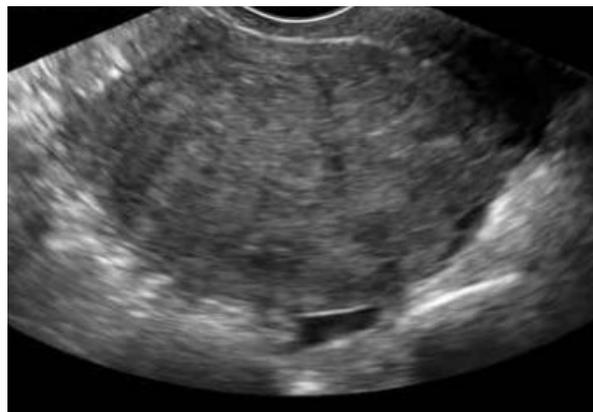


FIGURA 3. Sonography in ostmenopausal Bleeding.GOLDSTEIN, Steven R. J Ultrasound Med. 2012; 31:333 – 336.

La evaluación ecográfica de la hiperplasia endometrial muestra un engrosamiento de la línea endometrial, y tiene una apariencia similar a la evaluación de la patología maligna, con la diferencia que respeta la interface endometrio – miometrio. (fig 2).

Respecto al carcinoma endometrial, es la patología maligna más común en Estados Unidos (16) con una prevalencia en mujeres postmenopáusicas de hasta el 10%, y se encuentra en el segundo lugar de cáncer ginecológico en nuestro país con tasa de incidencia en Colombia es de 6,6 X 100.000 mujeres con una mortalidad de 4,1 X 100.000 mujeres; presentándose el diagnóstico de 1.114 casos nuevos al año (9).

Esta patología maligna se presenta histológicamente como células desordenadas con aumento del número de mitosis, elementos epiteliales glandulares malignos; y puede mostrar diferentes grados de diferenciación escamosa, nuclear, glandular. (9) y de ello también depende su potencial de malignidad y pronóstico (13).

Hay diferentes tipos celulares que se clasifican como:

I. Endometrioide (75–80%).

1. Adenocarcinoma ciliado.
2. Adenocarcinoma secretorio.
3. Papilar o velloglandular.
4. Adenocarcinoma con diferenciación escamosa.

1. Adenoacantoma.

2. Adenoescamoso.

II. Seroso papilar uterino (<10%).

III. Mucinoso (1%).

IV. Células claras (4%).

V. Células escamosas (<1%).

VI. Mixtos (10%).

VII. Indiferenciado.

Dentro de la etiología e la patología endometrial maligna se ha encontrado asociación a la exposición prolongada y excesiva a estrógenos que causan hiperplasia y en la presencia de hallazgos atípicos histológicos una tendencia hasta en un 23-29% de riesgo de progresión a carcinoma en los 10 años siguientes (15). Otros factores de riesgo claros son la obesidad, menarquía temprana (<9años), menopausia tardía (>55años), el ovario poliquístico y enfermedades ováricas (Tumores de las células de la granulosa), Infertilidad o Nuliparidad, terapia con tamoxifeno, dieta rica en grasa animal y otras comorbilidades como la diabetes mellitus, hipertensión arterial, cáncer de mama y cáncer de colon hereditario no polipoide (síndrome de LYNCH)(20). La clínica muestra pacientes post menopáusicas con sangrado vaginal anormal y carcinoma endometrial en rangos del 4 – 24% (15). La probabilidad aumenta del 9% a los 50 años al 60% en los 80 años (15).

El diagnóstico se realiza identificando a las mujeres con alto riesgo, que presenten sangrado postmenopáusicos en las que el hallazgo ecográfico es engrosamiento endometrial > 4 mm, no visualización de línea endometrial, patrón ecográfico de heterogeneidad y cuya patología concluya carcinoma endometrial. (8-15-16).

Por el contrario el análisis del endometrio en la mujer posmenopáusica sin sangrado no se debe realizar de forma rutinaria. (recomendación II-1) (19). Un grosor endometrial mayor de 4 a 5 mm no es extrapolable a mujeres asintomáticas, debe estar asociado a otros hallazgos en la ecografía, como el aumento de la vascularización, la falta de homogeneidad endometrial, las columnas particuladas, o el engrosamiento mayor a 11 mm, debe ser referido a un ginecólogo para una mayor estudio diagnóstico. (recomendación II-1) (19). El estudio diagnóstico en mujeres asintomáticas debe hacerse teniendo en cuenta otros factores de riesgo adicionales para el cáncer endometrial (II-1B) (19). De la misma forma mujeres con factores de riesgo que persistan asintomáticas para sangrado postmenopáusicos, no requieren valoración del engrosamiento del endometrio con ultrasonido de rutina (19).

Una vez confirmado el diagnóstico patológico el estadiaje del cáncer endometrial se realiza quirúrgicamente, y en estadios tempranos existe una tasa de curación alta, pero la tasa de supervivencia disminuye con la extensión de la patología a órganos adyacentes o nódulos linfáticos. Una vez hecho el diagnóstico y con evidencia ecográfica, la resonancia magnética

nuclear y la tomografía axial computarizada son los mejores métodos para objetivizar el estadio de la enfermedad. El principal tratamiento es el manejo quirúrgico asociado a radioterapia(16).

La evaluación ecográfica que hace sospechar de carcinoma endometrial incluyen una cavidad endometrial llena de fluido, útero elongado (71% de los pacientes) o lobular y ecogenicidad prominente del endometrio. Endometrios menores a 4 mm tienen baja relación con esta patología maligna, por lo que no necesitan estudio con biopsia (16). Por el contrario una evaluación que muestre un endometrio mayor a 15 mm tiene una alta especificidad en el diagnóstico del cáncer endometrial (16). Existen otros marcadores ecográficos que se han relacionado con malignidad, incluyendo fluido en la cavidad endometrial, irregularidad en la interfase endometrio – miometrio y no homogeneidad del endometrio. Wegel et al, reporto una sensibilidad del 100% para el hallazgo de irregularidad en la interfase en relación con el carcinoma endometrial.(14-16)

La textura ecográfica del endometrio también se ha estudiado como marcador de patología endometrial. Hulka et al, reporto que el hallazgo de espacios quísticos en el endometrio fueron predictivos de pólipos, endometrio hiperecogénico con hiperplasia endometrial y endometrio heterogéneo con carcinoma de endometrio, haciendo que la suma de valores cuantitativos y cualitativos en la ecografía aumente el valor predictivo de la ecografía (16).

Por todo lo anterior se hace necesario establecer la relación de las características ecográficas endometriales halladas en la población de mujeres postmenopáusicas con hemorragia uterina anormal y la probabilidad de presentar patología endometrial maligna, para de esta forma lograr identificar con más precisión aquellas mujeres con mayor riesgo por sus características clínicas e imagenológicas, de presentar esta patología y así realizar una mejor aproximación al diagnóstico precoz y certero que conlleve a un tratamiento oportuno y adecuado.

PROPOSITO

Este es un estudio analítico de dos cohortes que se propone determinar la predicción diagnóstica del ecogenicidad endometrial heterogénea ultrasonográfico de las pacientes postmenopáusicas con engrosamiento endometrial >4mm, y la probabilidad de presentar patología endometrial (hiperplasia con atipias y cáncer endometrial) en dos cohortes una de mujeres postmenopáusicas que consultaron por hemorragia uterina anormal y otra con iguales condiciones pero asintomáticas; y por lo tanto requieren de medidas diagnósticas diferentes que sugieran la búsqueda de hallazgos de malignidad para optimizar el manejo temprano en la prevención del avance de una enfermedad neoplásica, potencialmente curable.

En la revisión de la literatura convencional se conocen los factores de riesgo y los hallazgos clínicos que sugieren el grupo de alto riesgo de malignidad endometrial pero son pocos los artículos que mencionan la importancia adicional que confiere al diagnóstico las características endometriales visualizadas en la ultrasonografía pélvica transvaginal de las mujeres postmenopáusicas con HUA vs las asintomáticas en las que difiere extensamente la probabilidad de presentación de cancer.

Al determinar que dicho parámetro ultrasonográfico confiere importancia al diagnóstico histopatológico temprano queremos motivar a la sociedad de ginecólogos para hacer un mejor estudio en la aproximación de la patología endometrial y a su vez identificar mujeres en la postmenopausia productivas para la sociedad en riesgo de patología neoplásica, para crear grupos de atención prioritaria a procedimientos quirúrgicos definitivos y posiblemente curativos.

Además de la identificación temprana basada en los factores de riesgo y estudio de factores diagnósticos como la ultrasonografía transvaginal y quirúrgicos para la toma de biopsia dirigida, que propone este estudio, es importante poder asegurar a través del control postoperatorio que ofrece el plan de atención a pacientes ginecológicas del Hospital Universitario Clínica San Rafael, el tratamiento y seguimiento oportuno a las casos con confirmación de patología endometrial, la consulta de gineco-oncología ya que todas son priorizadas según los hallazgos del grupo de riesgo descrito.

HIPOTESIS

El engrosamiento endometrial ≥ 4 mm de característica heterogéneo o irregular en pacientes postmenopáusicas mayores de 45 años que presentan hemorragia uterina anormal tiene un valor predictivo positivo en el diagnóstico de hallazgos histológicos de malignidad endometrial frente las asintomáticas.

METODOLOGIA

TIPO DE ESTUDIO: ESTUDIO ANALITICO DE DOS COHORTES.

POBLACION Y MUESTRA DE ESTUDIO

Mujeres postmenopáusicas, mayores de 45 años que consultaron al servicio de Ginecología y Obstetricia por consulta externa o urgencias del HUCSR en el año 2012, y que se les haya realizado una biopsia endometrial institucional ya sea por dilatación y curetaje o por histeroscopia y tuvieran reporte histológico del servicio de patología del hospital.

CALCULO DE LA MUESTRA

Se realizará un muestreo por conveniencia tomándose todas las historias clínicas de las mujeres postmenopáusicas, mayores de 45 años que consultaron al servicio de Ginecología y Obstetricia por consulta externa y urgencias del HUCSR en el año 2012, divididas en dos cohortes una las pacientes que presentan hemorragia uterina anormal y otra las pacientes asintomáticas, que tengan una ecografía ginecológica transvaginal que reporte engrosamiento endometrial ≥ 4 mm y las características endometriales, y que a su vez sean llevadas a toma de biopsia endometrial institucional con reporte histológico del servicio de patología del hospital.

HERRAMIENTAS DE CÁLCULO

POBLACIÓN TOTAL: 490 mujeres postmenopáusicas con engrosamiento endometrial

POBLACION DE ESTUDIO: 126 mujeres postmenopáusicas que cumplieron los criterios de inclusión.

Tomando un tamaño total de muestra de 88 pacientes, en las que se pudo evaluar la ecogenicidad endometrial, 63 heterogéneas y 25 homogéneas, para un riesgo relativo de 4.8, y 38 pacientes sin valoración endometrial de un total de 126: la confiabilidad fue del 95% (Error tipo I del 5%) con un poder del 70% (Error tipo II del 30%) se necesitarían mínimo 120 pacientes con valoración endometrial, para poder aumentar el poder hasta un 80%.

Tabla de contingencia Ecogenicidad Endometrial * Patología Endometrial Maligna

| | | | Patología Endometrial Maligna | | Total |
|--------------------------|-------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------|--------|
| | | | Si | No | |
| Ecogenicidad Endometrial | Heterogéneo o irregular | Recuento | 12 | 51 | 63 |
| | | % de Ecogenicidad Endometrial | 19,0% | 81,0% | 100,0% |
| | Homogéneo o regular | Recuento | 1 | 24 | 25 |
| | | % de Ecogenicidad Endometrial | 4,0% | 96,0% | 100,0% |
| Total | | Recuento | 13 | 75 | 88 |
| | | % de Ecogenicidad Endometrial | 14,8% | 85,2% | 100,0% |

CRITERIOS DE INCLUSION

- Cohortes de estudio:
 - Primera: Mujeres mayores de 45 años postmenopáusicas (con un año de amenorrea después de los 45 años no explicada por medicación o enfermedad) con uno o más episodios de HUA (sangrado vaginal anormal en la mujer postmenopáusica independiente de si ha recibido o no terapia de reemplazo hormonal).
 - Segunda cohorte: Mujeres mayores de 45 años postmenopáusicas (con un año de amenorrea después de los 45 años no explicada por medicación o enfermedad) asintomáticas (sin ninguno episodio de sangrado uterino anormal); que consultaron a los servicios de consulta externa y/o urgencias del HUCSR, en el periodo de tiempo comprendido desde el 1/enero/2012 hasta 31/diciembre/2012.
- Historia clínica realizada y firmada por un ginecólogo titulado, debe aportar por lo menos la edad, formula obstétrica y los datos de una ecografía ginecológica transvaginal que determine la presencia de engrosamiento endometrial ≥ 4 mm y las características morfológicas visualizadas de este (por lo menos Heterogéneo o irregular, Homogéneo o regular, o no valorado).
- Dichas mujeres deben tener una biopsia endometrial ya sea por histeroscopia o por curetaje endometrial realizado por los especialistas del HUCSR constatado por una descripción quirúrgica firmada por un especialista adscrito a la clínica y a su vez un estudio histopatológico reportado y firmado por el servicio de patología de esta misma institución.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Todas aquellas mujeres que no cumplan los criterios e inclusión en su totalidad.
- Mujeres que no hayan terminado su estudio en el HUCSR; es decir, no tengan historia clínica completa, no tengan ecografía transvaginal, o no tengan resultado suficiente por el servicio de patología del hospital.
- Mujeres que en la evaluación ultrasonográfica no se reporte el grosor endometrial y/o las características morfológicas endometriales, ya sea por problemas técnicos o estudio incompleto.
- Mujeres a quienes no se les haya realizado la biopsia endometrial por el personal de ginecólogos del HUCSR, o que la biopsia sea extrainstitucional.

- Mujeres por fuera del rango de edad.
- Las muestras de biopsia endometrial solo podrán obtenerse por curetaje endometrial o histeroscopia.

DEFINICION DE VARIABLES

VARIABLES DEPENDIENTES

Las siguientes definiciones de la variables de la patología endometrial son tomadas directamente y con los nombres enunciados en los reportes de patología del HUCSR, y se constó su veracidad y reproducibilidad con la literatura convencional.

- **Patología endometrial benigna:** Variable nominal- dicotómica. Se refiere a las características endometriales que no determinan patología maligna o asociada, y puede ser considerado como lo esperado para la edad reproductiva en que se encuentra la mujer (11).

Toma los valores 1. Si posee un diagnóstico histopatológico benigno o 2. Si no lo tiene.

Dentro de las posibles entidades benignas que se encuentran principalmente en este grupo de mujeres postmenopáusicas con o sin hemorragia uterina anormal se encuentran: con mayor frecuencia atrofia, pólipo endometrial, endometrio secretor o proliferativo, entre otras.

- **Patología endometrial pre-maligna:** Variable nominal – dicotómica. La clasificación de hiperplasias endometriales reconocida por la Sociedad Internacional de Patólogos Ginecólogos y el 4 comité de la Organización Mundial de la Salud (OMS) es el sistema que más ampliamente se ha utilizado hoy en día se basa en dos criterios: un aumento de la relación glándulas/estroma y en el riesgo de su progresión a carcinoma, las cuatro categorías se basa en la complejidad de la arquitectura y la presencia o ausencia de atipias nucleares (5) (11).

Por lo tanto toma el valor de 1. Si presenta hiperplasia con atipias y 2. Si presenta hiperplasia endometrial sin atipias.

Los hallazgos histopatológicos se dividen en cuatro grupos pero el grupo de las atipias complejas son los que poseen alto riesgo de malignidad hasta un 29% (11).

- **Patología endometrial maligna:** Variable nominal – dicotómica. Se refiere a células desordenadas con aumento del número de mitosis, elementos epiteliales glandulares malignos; es común, compuesto de elementos epiteliales glandulares malignos y puede mostrar diferentes grados de diferenciación escamosa, el grado que se basa en el componente glandular. (3) y de ello también depende su potencial de malignidad y pronóstico (1).

Toma el valor 1. Si presenta diagnóstico histopatológico de cáncer endometrial o 2. Si no lo tiene.

VARIABLES INDEPENDIENTES

- **Ecogenicidad endometrial:** Variable nominal. Depende del análisis ultrasonográfico en escala de grises de la morfología endometrial incluyendo en la evaluación visual lo siguiente:
Regularidad de la frontera del miometrio-endometrio (**regular, irregular** o imposible de evaluar)(7)
Estructura interna de endometrio que determinan la homogeneidad de la ecogenicidad endometrial (**homogéneo, heterogéneo** o imposible de evaluar). (7) (10)
Toma el valor 1. Si es homogéneo o regular; 2. Si es heterogéneo o irregular y 3. Si no es posible de valorar.
- **Engrosamiento endometrial:** Variable discreta – numérica. Se define con la amplitud endometrial ≥ 4 mm medida ultrasonográficamente en la escala de grises. Según la ACOG se ha determinado como punto de corte en grandes estudios prospectivos aleatorizados que han demostrado que una espesor endometrial ≥ 4 mm en la ecografía transvaginal en mujeres posmenopáusicas con sangrado tiene un riesgo de cáncer de 1 en 917 mujeres. (7) (8) (9) (10) (12).
- **Paridad:** Variable nominal – dicotómica. Está determinada por formula obstétrica que presente la paciente en el momento en que realiza la primera consulta al servicio de Ginecología y Obstetricia en el 2012: Toma los valores 1. Si es múltipara (una o más gestaciones) o 2. si es nulípara (nunca ha estado en gestación).
- **Edad:** Variable discreta – numérica. Definida como los años cumplidos por la paciente femenina postmenopáusica en el momento de la primera consulta al servicio de Ginecología y Obstetricia en el 2012.

TABLA DE VARIABLES

| VARIABLE | TIPO | NIVEL DE MEDICION | NUMERO DE VARIABLES | CODIFICACION |
|--|--------------|-------------------|---------------------|--|
| Edad | Cuantitativa | Discreta | - | -Numérica |
| Paridad | Cualitativa | Nominal | Dos | 1. Multípara 2. Nulípara |
| Engrosamiento Endometrial | Cuantitativa | Discreta | - | -Numérica |
| Ecogenicidad Endometrial | Cualitativa | Nominal | Tres | 1. Homogéneo o regular 2. Heterogéneo o irregular 3. No valorado |
| Patología endometrial Benigna | Cualitativa | Nominal | Dos | 1. SI 2. NO |
| Patología endometrial Pre-maligna | Cualitativa | Nominal | Dos | 1. Hiperplasia endometrial con atipias 2. Hiperplasia endometrial sin atipias |
| Patología endometrial Maligna | Cualitativa | Nominal | Dos | 1. SI 2. NO |

PLAN DE ANALISIS

RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

La recolección de datos se realizó a través del sistema de información de historias clínicas HEON, base de datos del HUCSR, previa autorización del comité de ética institucional, se le solicitaron los datos al archivo informático de historias clínicas de la siguiente manera:

1. Búsqueda de historias clínicas en el año comprendido del 1/ene/2012 hasta 31/dic/2012.

- Mujeres mayores de 45 años que consultaron por el servicio de consulta externa y urgencias del servicio de Ginecología y Obstetricia del HUCSR, en el año 2012.
- A esta búsqueda de pacientes se aplicó un nuevo filtro, para identificar cuáles de ellas tenían además las siguientes especificaciones quirúrgicas para la toma de biopsia a través de los códigos de procedimiento legrado ginecológico diagnóstico o terapéutico o por histeroscopia, y con ello obtener las pacientes que cumplan con los parámetros del cálculo de la población del estudio.
- Posteriormente al obtener la base de datos con los números de cédulas de las pacientes, la edad, el diagnóstico aportado por el especialista el día de la valoración y el tipo de procedimiento de toma de biopsia que se le realizó, se hizo una búsqueda individual en las historias clínicas en el SISTEMA HEON, y se recolectó la información de las pacientes en dos cohortes asintomáticas y con hemorragia uterina anormal, que cumplieran los criterios de inclusión para el trabajo de investigación, en una hoja de cálculo de EXCEL, según lo dispuesto en las variables: edad, paridad, engrosamiento endometrial, ecogenicidad endometrial, patología endometrial benigna, patología endometrial pre-maligna y patología endometrial maligna. (ANEXO 1: TABLA DE RECOLECCION DE DATOS)
- Finalmente se realizó el estudio analítico y correlacional de las variables, para la obtención de los resultados del estudio y la toma de conclusiones según los hallazgos. Se recolectó la información en una base de datos bajo el programa EXCEL para posteriormente calcular frecuencias absolutas y relativas de las variables del estudio y posteriormente se evaluó su significancia mediante el cálculo del valor de p , aceptándose valores inferiores a 0.05, mediante el estadístico χ^2 de Pearson bajo el programa SPSS 15.0 para Windows.

ANALISIS ESTADISTICO

El análisis descriptivo de las variables cuantitativas se realizó con medidas de tendencia central (promedio, mediana y moda) y de dispersión (rango y desviación estándar) y en las cualitativas con distribuciones de frecuencias. En las variables cuantitativas (edad y valores de engrosamiento endometrial) se evaluó la normalidad con la prueba de Shapiro Wilk y la homogeneidad de las varianzas se evaluó con la prueba de Levene y donde no se encontró distribuciones sin normalidad se realizaron transformaciones con logaritmo natural.

En caso de distribuciones diferentes a lo normal se utilizaron pruebas no-paramétricas, cuando se compararon dos grupos independientes con la edad y valores de engrosamiento endometrial se utilizó la prueba de Mann Whitney y cuando la comparación fue con tres o más grupos se utilizó el ANOVA no paramétrico de Kruskal-Wallis (KW), para evaluar si existen diferencias significativas entre los grupos, se usaron las pruebas de comparaciones múltiples de KW.

Para evaluar la asociación entre las cohortes y otros factores con la clasificación de patología endometrial, en tablas 2x2 se utilizaron la prueba exacta de Fisher (valores esperados < 5) y en tablas de más de 2x2 la prueba exacta de razón de verosimilitud (valores esperados < 5). Para evaluar los factores asociados a patología endometrial se tomaron las variables asociadas clínicamente y estadísticamente en el análisis bivalente o con un valor de significancia $p < 0.10$ y midió la capacidad predictora del modelo.

La predicción se realizó utilizando la curva de características operativas de ROC, donde se estimó el área de predicción, error estándar, intervalo de confianza del 95% y significancia y se estableció el punto de corte óptimo (valor de máxima sensibilidad y especificidad) de los valores de engrosamiento endometrial para patología endometrial maligna, donde se midió la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo con sus respectivos intervalos de confianza del 95%.

Se realizó un modelo de regresión logística incondicional binario para predecir la patología endometrial maligna tomando como predictores la ecogenecidad endometrial heterogénea y el engrosamiento endometrial (≥ 20 mm) y la hemorragia uterina anormal, donde se calculó la

sensibilidad y especificidad del modelo y posteriormente con las probabilidades se construyó una curva ROC, donde se midió el área de predicción, error estándar, intervalo de confianza del 95% y valor p o significancia. Finalmente se conformó un modelo de regresión logística binaria para la patología endometrial, tomando como categoría de comparación la benignidad y comparándola con las categorías de malignidad y pre-malignidad y como factores asociados la ecogenecidad endometrial heterogénea y el engrosamiento endometrial (≥ 20 mm) y la hemorragia uterina anormal ajustando por la edad y la paridad.

Las pruebas estadísticas se evaluaron a un nivel de significancia del 5% ($p < 0.05$).

ASPECTOS ÉTICOS

Durante el proceso de investigación, la historia clínica se utilizó como fuente de suministro de datos para este estudio, teniendo en cuenta que es un documento privado y por lo tanto la información allí consignada se mantendrá bajo el compromiso de confidencialidad y plena reserva.

La información recolectada de la revisión de las historias clínicas, se usó para análisis epidemiológico para dar cumplimiento a los objetivos de la investigación, y el seguimiento del diagnóstico y los factores de riesgo individual para patología endometrial fue valorado por un ginecólogo vinculado al HUCSR, asegurando a las pacientes en estudio remisión a gineco-oncología en los casos confirmatorios de patología maligna endometrial.

Para una mayor confidencialidad de los datos en la valoración de las historias clínicas, y para la verificación de la autenticidad de este estudio; el físico la metodología, la recolección de datos y el plan de análisis se realizó, dejando una copia en el computador de la coordinación del servicio de Ginecología y Obstetricia del HUCSR, al cual solo tiene acceso el Gestor del programa, el Dr Jorge Ernesto Niño quien dio la aprobación para la realización de este estudio el 25 de Febrero de 2013. Se solicitó autorización al Comité de Ética del Hospital Universitario Clínica San Rafael según Resolución N° 1995 de 1999 del Ministerio de Salud, por la cual se establecen normas para el manejo de la historia clínica. El Comité de ética en cuestión APROBO el estudio el día 22 de Mayo 2013 en acta número 39-1 del año en curso (ANEXO 2: Carta de aprobación de comité de ética Institucional).

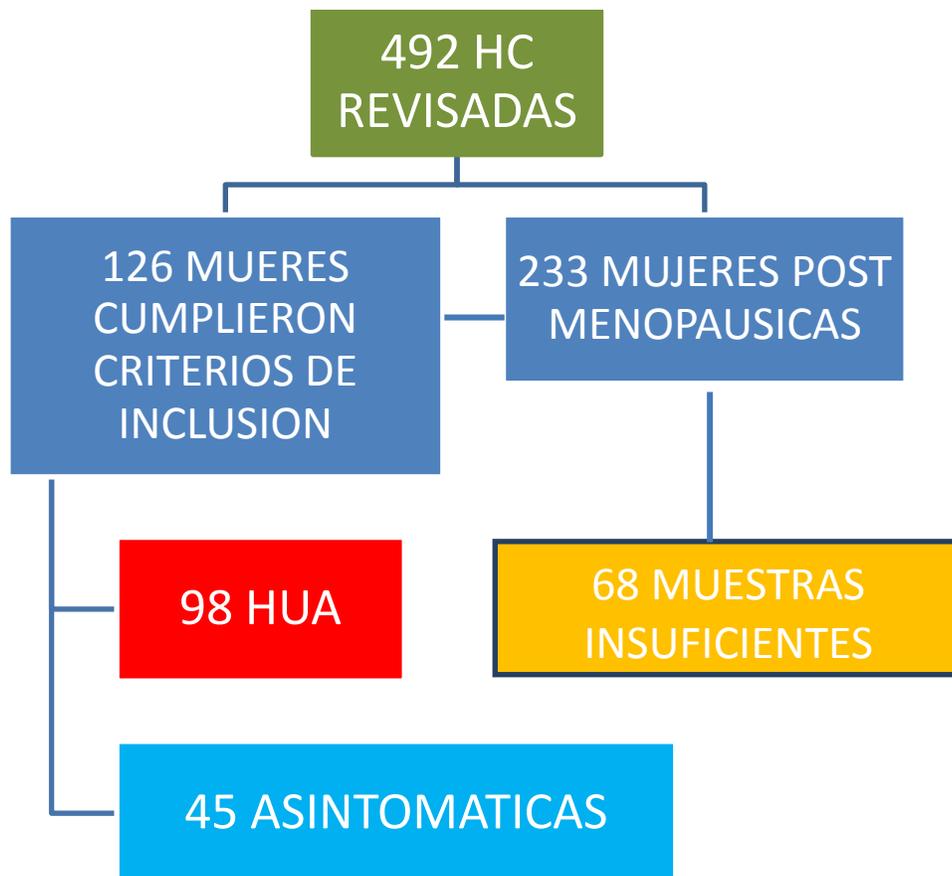
Este proyecto se considera como una investigación sin riesgo para los pacientes, según artículo 11 de la resolución N° 008430 de 1993 del Ministerio de Salud en su numeral a, por ser un estudio que emplea técnicas y métodos de investigación documental: revisión de historias clínicas.

RESULTADOS

COHORTE GENERAL

La cohorte inicial la conformaron 233 pacientes postmenopausicas en el 2012, de estas cumplieron los criterios de selección del estudio un total de 126 mujeres (Gráfico1). La mínima edad de esta cohorte general fue de 45 y la máxima de 88 años, con un promedio de 59.56 ± 8.63 años; el principal diagnóstico de ingreso fue por hemorragia vaginal y uterina anormal, no especificada (45.2%) y el principal procedimiento fue Legrado Uterino Ginecológico Diagnostico HM (70.6%).

(Gráfico1)



MUESTRAS INSUFICIENTES POR LEGRADO SEGÚN LA COHORTE GENERAL.

Dentro de los hallazgos incidentales del estudio, se encontró que de las 233 mujeres postmenopáusicas evaluadas el 29% (68/233) no cumplió criterios de inclusión correspondió a muestras insuficientes post-legrado y de ellas hasta un 55% de pacientes asintomáticas vs un 44% de mujeres con hemorragia.

Se evaluó entonces la conducta final (Tabla1) que se tuvo con estas pacientes con muestras insuficientes dado que presentaban el factor en estudio engrosamiento endometrial >4mm y no se observaron diferencias significativas entre las conductas de un grupo y otro (p=0.373 Razón de verosimilitud exacta), pero después de un segundo procedimiento (13/68) 19.1% se documentó patología benigna frente aún 80,9% al que no se le dio diagnóstico ya sea porque a las pacientes se les dio seguimiento o porque se perdieron (Tabla 1.1).

Tabla 1 de contingencia cohorte * Conducta Muestras Insuficientes

| | | | Conducta | | | | | Total |
|---------|--------------|--------------|---------------|-------------|-----------|---------------|------------------|--------|
| | | | Histerectomía | Seguimiento | Se perdió | Histeroscopia | Gineco-oncología | |
| Cohorte | HUA | Recuento | 3 | 19 | 5 | 1 | 1 | 29 |
| | | % de cohorte | 10,3% | 65,5% | 17,2% | 3,4% | 3,4% | 100,0% |
| | Asintomática | Recuento | 4 | 16 | 11 | 3 | 0 | 34 |
| | | % de cohorte | 11,8% | 47,1% | 32,4% | 8,8% | ,0% | 100,0% |
| Total | | % de cohorte | 11,1% | 55,6% | 25,4% | 6,3% | 1,6% | 100,0% |

Tabla 1.1 Patología final muestras insuficientes

| | Muestras Insuficientes | | | | | |
|---------------------------|------------------------|------------|----------|------------|-------|------------|
| | Válidos | | Perdidos | | Total | |
| | N | Porcentaje | N | Porcentaje | N | Porcentaje |
| cohorte * Patología final | 13 | 19,1% | 55 | 80,9% | 68 | 100,0% |

Tabla de contingencia cohorte * Patología final de muestras insuficientes

| | | | Patología final | |
|---------|---------------|--------------|-----------------|--------|
| | | | Benigna | Total |
| cohorte | HUA | Recuento | 6 | 6 |
| | | % de cohorte | 100,0% | 100,0% |
| | Asintomáticas | Recuento | 7 | 7 |
| | | % de cohorte | 100,0% | 100,0% |
| Total | | Recuento | 13 | 13 |
| | | % de cohorte | 100,0% | 100,0% |

COMPARACION DE LAS COHORTES

La cohorte expuesta con hemorragia uterina anormal la conformaron 98 pacientes y la cohorte no expuesta, las asintomáticas con 28 pacientes. En la cohorte expuesta la mínima edad fue de 45 y la máxima 88 años, con un promedio de 59.45 ± 8.92 años (mediana 58 años) y en la cohorte no expuesta la edad varió entre 49 y 74 años con un promedio de 59.86 ± 7.63 años (mediana 58 años), sin mostrar diferencias significativas ($p=0.685$, Test de Mann Whitney).

El procedimiento más frecuente en las dos cohortes fue el legrado uterino ginecológico, sin mostrar diferencias significativas ($p=0.179$, Razón de verosimilitud exacta). (Tabla 2)

Tabla 2 Distribución de los procedimientos entre las cohortes.

| | | | Cohortes | | Total |
|---------------|---|---------------|----------|--------------|--------|
| | | | HUA | Asintomática | |
| PROCEDIMIENTO | Histeroscopia Sod HM | Recuento | 5 | 5 | 10 |
| | | % de Cohortes | 5,1% | 17,9% | 7,9% |
| | Legrado Uterino Ginecológico | Recuento | 71 | 18 | 89 |
| | | % de Cohortes | 72,4% | 64,3% | 70,6% |
| | Legrado Uterino Ginecológico Terapéutico HM | Recuento | 22 | 5 | 27 |
| | | % de Cohortes | 22,4% | 17,9% | 21,4% |
| Total | | Recuento | 98 | 28 | 126 |
| | | % de Cohortes | 100,0% | 100,0% | 100,0% |

FACTORES ASOCIADOS A PATOLOGIA MALIGNA ENDOMETRIAL

La hemorragia uterina anormal se encontró asociada significativamente con la patología endometrial ($p=0.027$, Razón de verosimilitud exacta), siendo mayor significativamente la patología endometrial maligna, en la cohorte con hemorragia uterina anormal que en la cohorte de mujeres asintomáticas (15.3% vs. 0%, $RR=9.08$, IC 95%: 0.560, 147.19, $p=0.0178$, Test exacto de Fisher).

La distribución de los valores de engrosamiento endometrial mostraron diferencias significativas con la patología endometrial ($p<0.001$, Anova no-paramétrico de Kruskal-Wallis), siendo mayores en la patología endometrial maligna que en la premaligna ($p<0.01$) y que en pacientes con clasificación benigna ($p<0.01$). (Tabla 3, Figura 1)

Tabla 3 Medidas descriptivas del engrosamiento endometrial por clasificación de patología endometrial.

| | N | Media | Desviación típica | Mediana | Intervalo de confianza para la media al 95% | | Mínimo | Máximo |
|-------------|-----|-------|-------------------|---------|---|-----------------|--------|--------|
| | | | | | Límite inferior | Límite superior | | |
| Maligna | 15 | 41,56 | 24,349 | 36,00 | 28,08 | 55,04 | 13 | 83 |
| Pre-maligna | 7 | 16,41 | 10,327 | 16,00 | 6,86 | 25,96 | 7 | 34 |
| Benigna | 104 | 15,39 | 15,453 | 10,00 | 12,39 | 18,40 | 4 | 98 |
| Total | 126 | 18,56 | 18,449 | 11,50 | 15,31 | 21,82 | 4 | 98 |

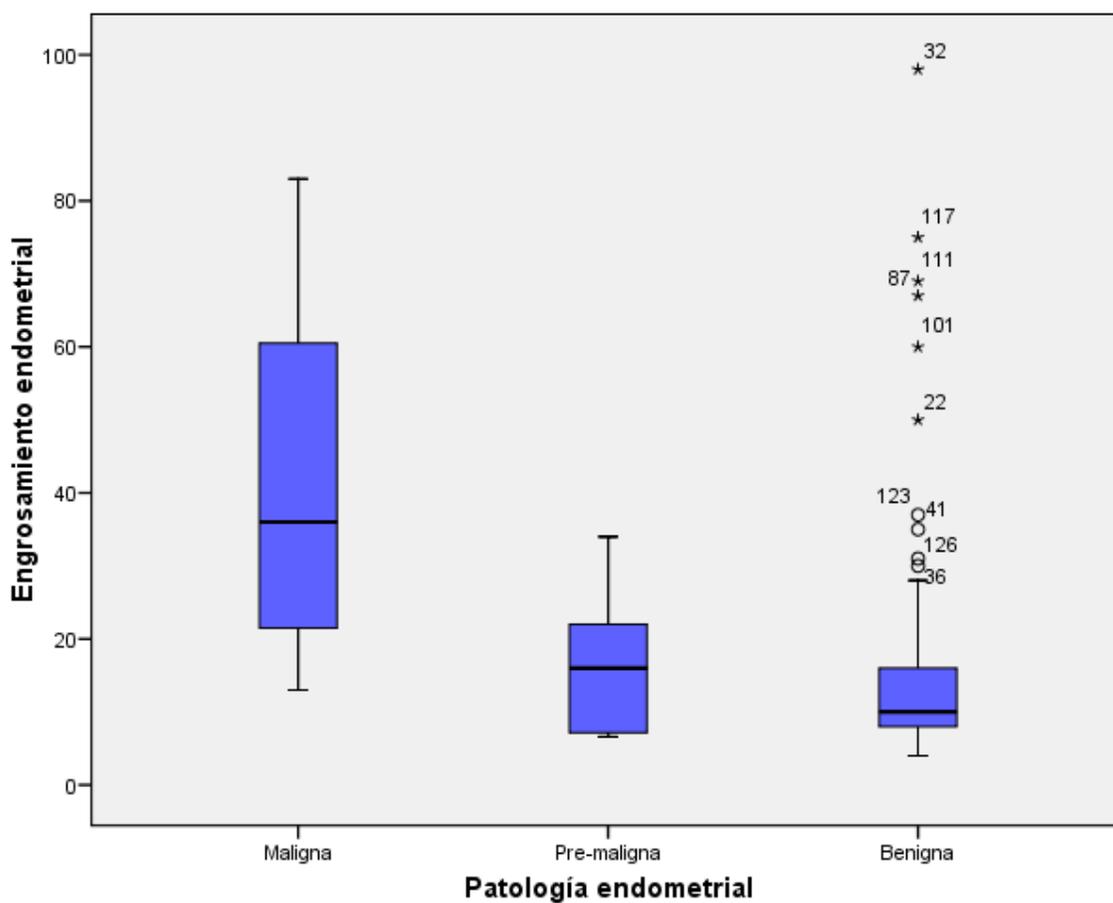


Figura 1 Distribución del engrosamiento endometrial por clasificación de patología endometrial.

ECOGENICIDAD ENDOMETRIAL HETEROGENEA COMO PREDICTOR DE PATOLOGIA ENDOMETRIAL MALIGNA.

En las pacientes con ecogenicidad endometrial heterogénea fue mayor significativamente la patología endometrial maligna que en las pacientes con clasificación homogénea ($p=0.0291$, Test exacto de Fisher). No se pudo valorar la ecogenicidad endometrial en 38 pacientes. (Tabla 4).

Como hallazgo incidental se encontró solo 1/98 pacientes de la cohorte con hemorragia con engrosamiento endometrial $<4\text{mm}$ (3.1mm) con diagnóstico histológico de cáncer endometrial, esto da una tasa de falsos negativos del 0,010. Por lo tanto, es poco probable que tenga algún impacto significativo en el desarrollo del valor predictivo del modelo, pero es de anotar, que la característica ultrasonográfica que tenía era heterogénea.

La ecogenicidad heterogénea como predictor de la patología endometrial maligna mostro una sensibilidad del 92.31% (IC 95%: 73.98%, 100%), especificidad del 33.90% (IC 95%: 20.97%, 46.82%), valor predictivo positivo del 23.53% (IC 95%:10.91%, 36.15%) y valor predictivo negativo del 95.24% (IC 95%:83.75%, 100%).

Tabla 4 Asociación entre la ecogenicidad endometrial y la patología Endometrial maligna

| Ecogenicidad Endometrial | | | | Patología Endometrial Maligna | | Total |
|--------------------------|----------|--------------|---------------|-------------------------------|--------|--------|
| | | | | Si | No | |
| Homogéneo o regular | Cohortes | HUA | Recuento | 1 | 20 | 21 |
| | | | % de Cohortes | 4,8% | 95,2% | 100,0% |
| | | Asintomática | Recuento | 0 | 4 | 4 |
| | | | % de Cohortes | ,0% | 100,0% | 100,0% |
| | Total | | Recuento | 1 | 24 | 25 |
| | | | % de Cohortes | 4,0% | 96,0% | 100,0% |
| Heterogéneo o irregular | Cohortes | HUA | Recuento | 12 | 39 | 51 |
| | | | % de Cohortes | 23,5% | 76,5% | 100,0% |
| | | Asintomática | Recuento | 0 | 12 | 12 |
| | | | % de Cohortes | ,0% | 100,0% | 100,0% |
| | Total | | Recuento | 12 | 51 | 63 |
| | | | % de Cohortes | 19,0% | 81,0% | 100,0% |

La paridad se encontró asociada significativamente con la patología endometrial ($p=0.029$, Razón de verosimilitud exacta), siendo mayor la patología maligna en las mujeres nulíparas (40.0%) que en las múltiparas (9.5%).

El promedio de edad fue mayor significativamente en las mujeres con patología endometrial maligna (69.20 ± 4.38 , med=69 años), que en el grupo patología premaligna (58.0 ± 11.80 , med=55 años) y benigna (58.28 ± 8.0 , med=57 años) ($p < 0.001$, Anova no-paramétrico de Kruskal-Wallis).

(Figura2)

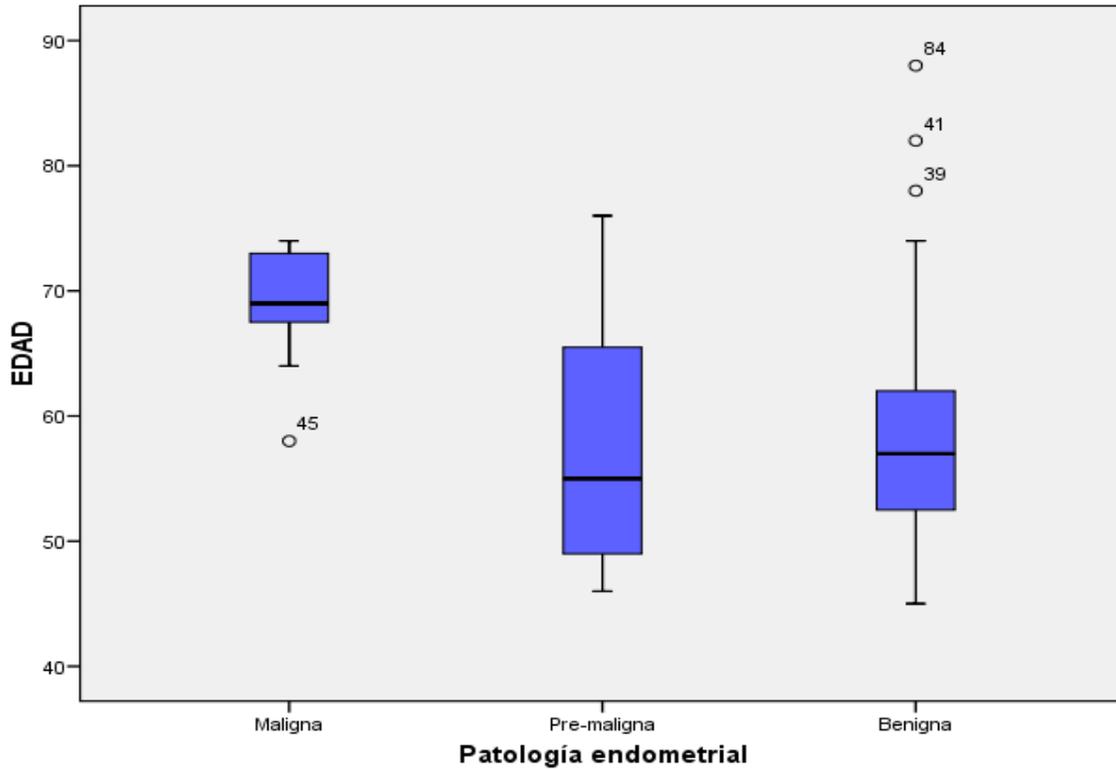


Figura 2 Distribución de la edad de la paciente por patología endometrial.

En las 15 mujeres con patología endometrial maligna la conducta que se siguió fue 4 a histerectomía, 2 en seguimiento, 4 en ginecología y 5 se perdieron de las cuales se recuperaron los números telefónicos para constatar que conocieran el diagnóstico o estuvieran en manejo y en las 7 pacientes con enfermedad pre-maligna, 1 a histerectomía con diagnóstico final benigno, 3 seguimiento, 1 histeroscopia y 2 se perdieron las cuales también fueron contactadas, no se encontró diferencias significativas ($p=0.203$, Razón de verosimilitud exacta).

CAPACIDAD DEL ENGROSAMIENTO ENDOMETRIAL COMO PREDICTOR DE PATOLOGIA ENDOMETRIAL MALIGNA.

La capacidad predictora del engrosamiento endometrial para patología endometrial maligna mediante la curva ROC, mostró una área de predicción significativa de 89.6% (error estándar=3.3%, IC 95%: 83.2%, 96.0%, $p<0.001$). (Figura 3)

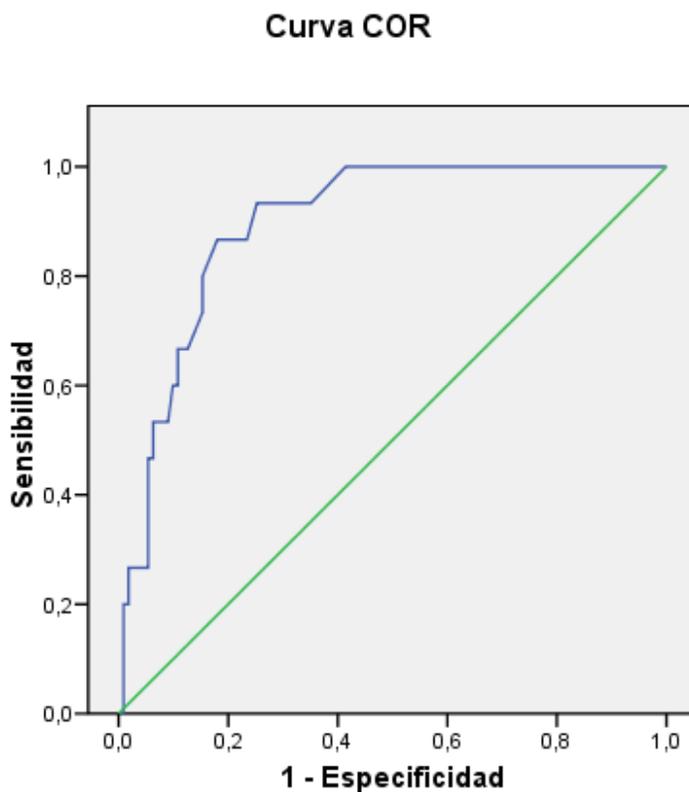


Figura 3 Curva ROC, tomando como predictor el engrosamiento endometrial para patología endometrial maligna.

El punto de corte de máxima sensibilidad y especificidad del engrosamiento endometrial para predecir la patología endometrial maligna fue de 20 mm (≥ 20.0 mm), mostrando una sensibilidad del 86.7% (IC 95%:66.1%, 100%) y una especificidad del 82.0% (IC 95%: 74.4%, 89.6%). El valor predictivo positivo fue de 39.4% (IC 95%: 21.2%, 57.6%) y valor predictivo negativo de 97.9% (IC 95%: 94.4%, 100%).

ANALISIS MULTIVARIADO

CAPACIDAD DE LA ECOGENICIDAD ENDOMETRIAL HETEROGENEO Y ENGROSAMIENTO ENDOMETRIAL (≥ 20 mm) COMO PREDICTOR DE PATOLOGIA ENDOMETRIAL MALIGNA.

El factor que se encontró con mayor grado de asociación con patología endometrial maligna fue el engrosamiento endometrial ≥ 20 mm (RR=26.74) y después la ecogenecidad heterogénea (RR=8.27). (Tabla 5)

Tabla 5 Modelo de predicción de regresión logística para patología endometrial maligna

| | B | Error típ. | Sig. Valor p | RR estimado | Intervalo de confianza al 95% para RR estimado | |
|--|---------|------------|--------------|-------------|--|----------|
| | | | | | Inferior | Superior |
| Ecogenecidad Heterogenea | 2,113 | 1,147 | 0,066 | 8,270 | ,873 | 78,372 |
| No valorado | 1,388 | 1,373 | 0,312 | 4,008 | ,272 | 59,146 |
| Engrosamiento endometrial (> 20 mm) | 3,286 | ,831 | 0,000 | 26,740 | 5,244 | 136,348 |
| Cohorte | -18,974 | 6716,446 | 0,998 | ,000 | ,000 | . |
| Constante | 13,801 | 6716,446 | 0,998 | 985392,228 | | |

El modelo mostro una sensibilidad del 66.7% y una especificidad del 91.9%. La capacidad predictora del engrosamiento endometrial ≥ 20 mm y la ecogenecidad endometrial heterogénea para patología endometrial maligna mediante la curva ROC, mostró una área de predicción significativa de 91.4% (error estándar=3.0%, IC 95%: 85.6%, 97.3%, $p < 0.001$). (Figura 3)

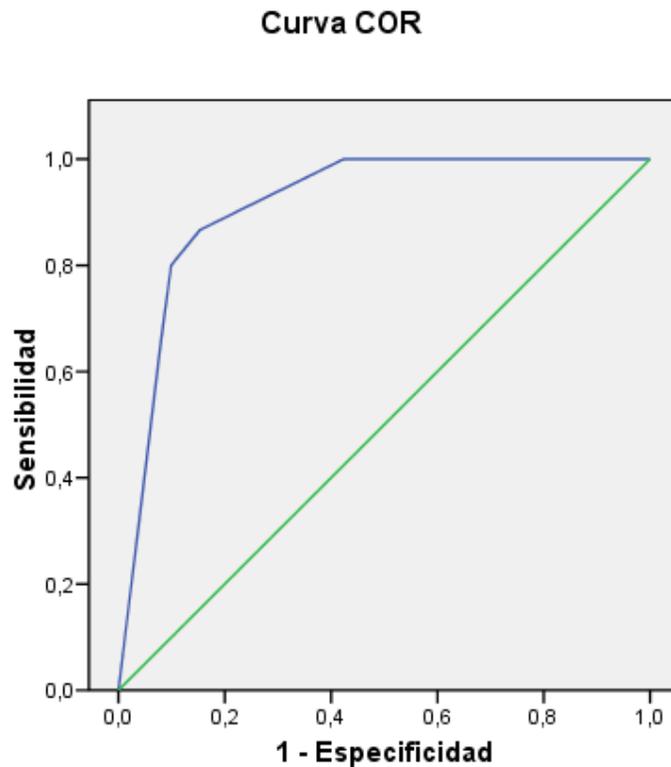


Figura 4 Curva ROC del modelo con los predictores de ecogenecidad endometrial y el engrosamiento endometrial para patología endometrial maligna.

Tomando la clasificación de la patología endometrial como: maligna, premaligna y como categoría de referencia la benigna, se evaluaron las cohortes de estudio y los diferentes factores asociados significativamente en el análisis bivalente. Se encontró asociado significativamente con malignidad en comparación con pacientes con benignidad, la mayor edad de la paciente y engrosamiento endometrial $\geq 20\text{mm}$ y muy cerca de mostrar asociación significativa con la nuliparidad. No se encontró asociación significativa de las no expuestas, ni con la ecogenecidad endometrial. No se encontraron variables asociadas significativamente con la patología endometrial premaligna. (Tabla 6) El modelo mostro predicción en la patología endometrial maligna del 66.7% y benigna del 97.1%.

Tabla 6. Modelo de regresión logística multinomial para patología endometrial maligna y pre-maligna.

| Patología endometrial | | B | Error típ. | Sig. Valor p | RR estimado | Intervalo de confianza al 95% para RR estimado | |
|-----------------------|---------------------------|--------|------------|-----------------|----------------|---|-----------------|
| | | | | | | Límite inferior | Límite superior |
| Maligna | Intersección | - | 445,026 | ,961 | | | |
| | Edad | 21,775 | ,150 | ,054 | ,006 | 1,161 | 1,044 1,292 |
| | Paridad | -3,623 | 1,916 | ,059 | ,027 | ,001 | 1,141 |
| | [ecogenecidad heteroegea] | ,107 | 1,286 | ,933 | 1,113 | ,090 | 13,843 |
| | [Sin valorar] | -,061 | 1,603 | ,970 | ,941 | ,041 | 21,779 |
| | [Homogenea] | 0(b) | . | . | . | . | . |
| | [engen >=20] | 2,876 | ,937 | ,002 | 17,740 | 2,829 | 111,238 |
| | [engen <20] | 0(b) | . | . | . | . | . |
| | [cohorte Exp] | 15,885 | 445,013 | ,972 | 7918195,238 | ,000 | .(c) |
| | [cohorte No exp] | 0(b) | . | . | . | . | . |
| Pre-maligna | Intersección | - | 3,360 | ,000 | | | |
| | Edad | 32,167 | ,031 | ,055 | ,576 | 1,031 | ,926 1,149 |
| | Paridad | 14,712 | ,000 | . | 2451314,465 | 2451314,465 | 2451314,465 |
| | [ecogenecidad heteroegea] | -2,829 | 1,203 | ,019 | ,059 | ,006 | ,625 |
| | [Sin valorar] | -2,053 | 1,189 | ,084 | ,128 | ,012 | 1,321 |
| | [Homogenea] | 0(b) | . | . | . | . | . |
| | [engen >=20] | 1,547 | ,961 | ,107 | 4,698 | ,714 | 30,899 |
| | [engen20 <20] | 0(b) | . | . | . | . | . |
| | [cohorte Exp] | -1,036 | 1,031 | ,315 | ,355 | ,047 | 2,676 |
| | [cohorte No exp] | 0(b) | . | . | . | . | . |

DISCUSION

El estudio encontró factores directamente asociados a la patología endometrial maligna con significancia estadística como la hemorragia uterina anormal ($p=0.027$) en mujeres postmenopáusicas vs las asintomáticas (15.3% vs 0%) es decir que en la evaluación de la presentación de patología endometrial maligna del año 2012 no se encontraron ningún caso de cáncer endometrial en mujeres asintomáticas con engrosamiento endometrial ≥ 4 mm.

Por otro lado al igual que lo propuesto por la Sociedad Americana del Cancer en el 2010 y la NCCN otros factores asociados a patología endometrial maligna fueron la nuliparidad hasta en un 40%, con una edad de presentación media a los 69 años, significativamente mayor que la patología premaligna a los 55 años y la benigna a los 57 años.

La ecogenicidad endometrial heterogénea comprobó la hipótesis propuesta, que como predictor de patología endometrial maligna mostró una sensibilidad del 92.3% (IC 95%: 73.9%-100%) especificidad 33.9% (IC 95%: 20.9%-46.2%), un valor predictivo positivo 23% y un valor predictivo negativo 95%; lo anterior explica que ante la ausencia de una ecogenicidad endometrial heterogenea se descarta el diagnóstico hasta en un 95% de los casos.

A su vez, la capacidad predictora del engrosamiento endometrial ≥ 20 mm para diagnosticar patología endometrial maligna tuvo una sensibilidad del 86.7% (IC 95%: 66.1%-100%) y una especificidad del 82% (IC 95%: 74.4%-89.6%) con un valor predictivo positivo del 39.4% (IC 95%: 21.2%--57.6%) y un valor predictivo negativo del 97.9% (IC 95%: 94.4%-100%) que es mayor con respecto a la ecogenicidad endometrial.

Según todo lo anterior, en el modelo planteado en cuanto a la capacidad de predicción diagnóstica de patología endometrial maligna los criterios con mayor significancia estadística son: en primer lugar, el engrosamiento endometrial ≥ 20 mm (RR: 26.7) y luego la ecogenicidad endometrial heterogénea (RR: 8.27) y en conjunto estas dos características ecográficas demuestran una sensibilidad diagnóstica de 66.7% y una especificidad del 91.9% con un área de predicción significativa mediante la curva ROC del 91.4% (error estándar 3%, IC 95%: 85.6%-97.3%, $p<0.001$)

asociado significativamente con la mayor edad de las pacientes por encima de 69 años y la nuliparidad.

No se encontró asociación significativa a las no expuestas, ni a la patología endometrial premaligna.

A través del estudio también se encontró incidentalmente una alta tasa de muestras insuficientes post-biopsia hasta en 55% de mujeres asintomáticas y un 44% de las mujeres con hemorragia dentro de la cohorte general de postmenopáusica con engrosamiento endometrial >4mm que fueron llevadas a un segundo procedimiento quirúrgico como la histeroscopia y la hysterectomía, lo cual sugiere indirectamente un aumento en los costos diagnósticos y mayor riesgo quirúrgico al que se someten estas mujeres de edad mayor y con menor riesgo de patología endometrial maligna sobre todo el grupo de asintomáticas, y hasta un 80% no tuvo diagnóstico histopatológico y se perdieron o persisten en seguimiento sin definir la conducta final frente al restante 13% en que se concluyó finalmente patología benigna, lo cual propone una nueva línea de investigación para determinar la especificidad diagnóstica entre la biopsia dirigida vs la biopsia a ciegas.

Por otro lado el estudio también evaluó la conducta final que se tomó con las pacientes con patología endometrial, lo cual permitió contactar a 5 pacientes con patología maligna que no regresaron al control post resultado de patología y a 2 con patología premaligna para vigilar que tuvieran conocimiento del diagnóstico y/o se encontraran en seguimiento por su EPS.

CONCLUSIONES

- 1.** En nuestra población del HUCSR, el estudio demostró que en las mujeres postmenopáusicas con hemorragia uterina anormal, el engrosamiento endometrial ≥ 20 mm (RR 26.7) y la ecogenicidad endometrial heterogénea (RR 8.27) tienen una especificidad diagnóstica del 91.9% para patología endometrial maligna con un área de predicción significativa por la curva ROC del 91.4%.
- 2.** El diagnóstico de patología endometrial maligna se encontró significativamente asociado a pacientes postmenopáusicas con hemorragia uterina anormal, nulíparas, con edades por encima de 69 años.
- 3.** No se encontró riesgo significativo 0% en pacientes postmenopáusicas asintomáticas sin engrosamiento endometrial < 20 mm en quienes hasta un 55% de los casos la muestra de la biopsia es insuficiente para determinar un diagnóstico por lo tanto no se recomienda como procedimiento de rutina.
- 4.** El estudio crea una línea de investigación para determinar la especificidad diagnóstica entre la biopsia dirigida y la biopsia a ciegas y para aumentar el poder predictivo del modelo aumentado el número de muestra efectiva.

BIBLIOGRAFIA

1. Benedet JL, Bender H, Jones H, III, Ngan HY, Pecorelli S. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Int J Gynaecol Obstet 2000 Aug; 70(2):209-62.
2. Anuario estadístico 2007 Instituto Nacional de Cancerología. Instituto Nacional de Cancerología; 2008.
3. GLOBOCAN 2000: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC CancerBase No. 5 [computer program]. Version 2.0. Lyon: IARCPress; 2004.
4. HANNEMANN, Michael. Et al. Endometrial hyperplasia: a clinician's review. Obstetrics, gynaecology and reproductive medicine 20:4. P 116-121.
5. LACEY James V, CHIA, Victoria M. Endometrial hyperplasia and the risk of progression to carcinoma. Maturitas 63 (2009) 39–44.
6. DOUBILET, Peter M. MD, PHD. SYMPOSIUM PAPER. Diagnosis of abnormal uterine bleeding with imaging. Menopause: The Journal of The North American Menopause Society Vol. 18, No. 4, pp. 421/424* 2011 by The North American Menopause Society
7. OPOLSKIENE, G. SLADKEVICIUS, P and VALENTIN, L. Ultrasound assessment of endometrial morphology and vascularity to predict endometrial malignancy in women with postmenopausal bleeding and sonographic endometrial thickness ≥ 4.5 mm. Ultrasound Obstet Gynecol 2007; 30: 332–340.

8. TIMMERMANS, Anne MD. Et al. Endometrial Thickness Measurement for Detecting Endometrial Cancer in Women With Postmenopausal Bleeding. A Systematic Review and Meta-Analysis. OBSTETRICS & GYNECOLOGY. VOL. 116, NO. 1, JULY 2010.
9. HANEGEM, N Van, et al. Diagnostic evaluation of the endometrium in postmenopausal bleeding: An evidence-based approach. Department of Obstetrics and Gynecology, Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands. 2010 Elsevier Ireland Ltd. Maturitas.2010.11.010
10. GOLDSTEIN, Steven. The role of transvaginal ultrasound or endometrial biopsy in the evaluation of the menopausal endometrium. JULY 2009 American Journal of Obstetrics & Gynecology.
11. MARIO M. LEITAO JR, MD*, RICHARD R. BARAKAT, MD. Clinical approach to diagnosis and Management of endometrial hyperplasia and carcinoma. Surgical Pathology 4 (2011) 113–130. 2011 Elsevier inc.
12. COMMITTEE OPINION. The Role Transvaginal Ultrasonography in the Evaluación of Postmenopausal Bleeding. August 2009. Reaffirmed 2011.
13. FECOLSOG - Federación Colombiana de Asociaciones de Obstetricia y Ginecología -. Texto de Obstetricia y Ginecología. Edición 2. Cap 78, pag 517 – 524. Alta voz Editores. Mayo 2010.
14. GOLDSTEIN, Steven MD. Sonography in Postmenopausal Bleeding. J Ultrasound Med 2012; 31:333–336.
15. GOLDSTEIN, Steven MD. Modern Evaluation of the Endometrium. Obstet Gynecol 2010;116:168–76.

16. DAVIDSON, Katharine G, DUBINSKY, Theodore J. Ultrasonographic evaluation of the endometrium in postmenopausal vaginal bleeding. *Radiol Clin N Am* 41 (2003) 769– 780.
17. CLARK, Justin T, Outpatient hysteroscopy and ultrasonography in the management of endometrial disease. *Curr Opin Obstet Gynecol* 16:305–311.
18. SYMONDS, Ian. Ultrasound, hysteroscopy and endometrial biopsy in the investigation of endometrial cancer. *Reviews in Gynaecological Practice* 3 (2003) 11–15.
19. SOGC CLINICAL PRACTICE GUIDELINE. Asymptomatic Endometrial Thickening. OCTOBER JOGC OCTOBRE 2010.
20. PATRICK MUSONDA, NIKOLAOS BURBOS, TIMOTHY J. DUNCAN et al. Comparing the performance of two clinical models in estimating the risk of endometrial cancer in symptomatic postmenopausal women. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 159 (2011) 433–438