

Acceso abierto

Artículo original

Citación

Rondón T et al. (2018). Factores de riesgo para cáncer de endometrio en premenopáusicas con hemorragia uterina disfuncional. Revista científica INSPIP V. (2), Número 2, Guayaquil, Ecuador.

Editor

Patricio Vega Luzuriaga
Instituto Nacional de
Investigación en Salud Pública
(INSPI)

Recibido: 16/04/2018**Aceptado:** 21/08/2018**Publicado:** 28/08/2018**Factores de riesgo para cáncer de endometrio en premenopáusicas con hemorragia uterina disfuncional**

(Risk factors for endometrial cancer in pre-menopausal women with dysfunctional uterine hemorrhage)

Marta Rondón-Tapia^{A,1}, **Eduardo Reyna-Villasmil**^{B,1}, **Jorly Mejía-Montilla**^{C,1}, **Nadia Reyna-Villasmil**^{D,1}, **Duly Torres-Cepeda**^{E,1}, **Andreína Fernández-Ramírez**^{F,1}.

A) Médica cirujana. Residente del Posgrado de Ginecología y Obstetricia.

B) Especialista en Ginecología y Obstetricia. Doctor en Ciencias Médicas.

C) Docente. Doctora en Medicina Clínica.

D) Docente. Doctora en Ciencias Médicas.

E) Especialista en Ginecología y Obstetricia. Doctor en Ciencias Médicas.

F) Docente. Doctora en Ciencias Médicas.

1) Servicio de Obstetricia y Ginecología - Maternidad Dr. Nerio Beloso
Hospital Central Dr. Urquinaona.
Maracaibo, estado Zulia.
VENEZUELA

Correspondencia a:

Dr. Eduardo Reyna-Villasmil
Hospital Central Dr. Urquinaona
Final Av. El Milagro.
Maracaibo, estado Zulia.
VENEZUELA.
Teléfono: 584162605233
e-mail: sippenbauch@gmail.com

Resumen

El objetivo de la investigación fue establecer los factores de riesgo para cáncer de endometrio en premenopáusicas con diagnóstico de hemorragia uterina disfuncional. Se realizó un estudio observacional en mujeres con diagnóstico de hemorragia uterina disfuncional. Se evaluaron la asociación entre la histología endometrial y los factores de riesgo para el cáncer de endometrio, de ellos se analizaron: irregularidades del ciclo menstrual, diabetes mellitus, nuliparidad, hipertensión, obesidad y edad mayor de 40 años. La regresión logística se utilizó para investigar la importancia relativa de cada factor de riesgo.

El autor declara estar libre de cualquier asociación personal o comercial que pueda suponer un conflicto de intereses en conexión con el artículo, así como el haber respetado los principios éticos de investigación, como por ejemplo haber solicitado permiso para publicar imágenes de la o las personas que aparecen en el reporte. Por ello la revista no se responsabiliza por cualquier afectación a terceros.

El estudio incluyó 266 mujeres con edad promedio de 41 años. La prevalencia de los factores de riesgo fue la siguiente: edad mayor de 40 años (67,2 %), menstruaciones irregulares (22,1 %), nuliparidad (16,9 %), obesidad (10,1 %), hipertensión (8,6 %) y diabetes (2,2 %). Los resultados de la biopsia endometrial incluyeron: 14 casos (5,2 %) de hiperplasia simple, 16 casos (6,0 %) de hiperplasia compleja y 4 casos (1,5 %) de hiperplasia con atipia. No se observaron casos de adenocarcinoma de endometrio. Se encontró que las menstruaciones irregulares eran el único factor de riesgo estadísticamente significativo asociado a alteración de la histología endometrial ($p = 0,0132$). En el grupo de pacientes con menstruaciones regulares y sin factores de riesgo, la incidencia de biopsia anormal observada fue inferior al 1 %. Las irregularidades del ciclo menstrual aumentan la probabilidad de un resultado anormal de la biopsia a un 14,2 %. Se concluye que las mujeres premenopáusicas diagnosticadas con hemorragia uterina disfuncional cuyos ciclos menstruales son regulares tienen un riesgo insignificante de desarrollar hiperplasia endometrial.

Palabras claves: Biopsia endometrial; Hiperplasia; Factores de riesgo; Hemorragia uterina disfuncional; Premenopausia.

Summary

The objective of the research was to establish risk factors for endometrial cancer in premenopausal women with a diagnosis of dysfunctional uterine hemorrhage. An observational study was conducted in women with a diagnosis of dysfunctional uterine bleeding. The association between endometrial histology and risk factors for endometrial cancer analyzed were menstrual cycle irregularities, diabetes mellitus, nulliparity, hypertension, obesity and age over 40 years. Logistic regression was used to investigate the relative importance of each risk factor.

The study included 266 women with an average age of 41 years. The prevalence of risk factors

was the following: age over 40 years (67,2 %), irregular menses (22,1 %), nulliparity (16,9 %), obesity (10,1 %), hypertension (8,6 %) and diabetes (2,2 %). The results of the endometrial biopsy included: 14 cases (5,2 %) of simple hyperplasia, 16 cases (6,0 %) of complex hyperplasia and 4 cases (1,5 %) of complex hyperplasia with atypia. No cases of endometrial adenocarcinoma were observed. It was found that irregular menses were the only statistically significant risk factor associated with alteration of endometrial histology ($p = 0.0132$). In the group of patients with regular menses and without risk factors, the incidence of abnormal biopsy observed was less than 1 %. The irregularities of the menstrual cycle increases the probability of an abnormal result of the biopsy to 14,2 %. It is concluded that premenopausal women diagnosed with dysfunctional uterine bleeding whose menstrual cycles are regular have a negligible risk of developing endometrial hyperplasia.

Keywords: Endometrial biopsy; Hyperplasia; Risk factors; Dysfunctional uterine bleeding; Pre-menopausal.

Introducción

Los factores de riesgo conocidos para la aparición y desarrollo del carcinoma endometrial en mujeres menopáusicas incluyen obesidad, diabetes mellitus, hipertensión, inicio temprano de la menopausia, nuliparidad, irregularidades del ciclo menstrual y administración exógena de estrógenos⁽¹⁻³⁾. La incidencia de carcinoma de endometrio en mujeres premenopáusicas es baja, y solo entre el 2 % - 5 % de los casos ocurre en mujeres menores de 40 años⁽⁴⁻⁷⁾. A pesar de estas cifras, las mujeres que acuden a la consulta ginecológica para evaluación de sangrado ginecológico anormal en ocasiones son sometidas a investigaciones exhaustivas que pueden incluir ultrasonido pélvico, biopsia endometrial y/o histeroscopia⁽⁸⁾. Este enfoque integral de la evaluación del sangrado ginecológico anormal no solo es costoso, sino también desagradable

para la paciente que debe soportar las molestias e incomodidades de estos procedimientos.

En una revisión retrospectiva de mujeres con diagnóstico de hemorragia uterina disfuncional, se determinó la importancia relativa de los factores de riesgo para el desarrollo del carcinoma de endometrio ⁽⁹⁾. Se observó que la presencia de menstruaciones irregulares, hipertensión y edad mayor de 40 años fueron factores de riesgo independientes significativos para hallazgos histológicos endometriales anormales en pacientes con hemorragia uterina disfuncional. Sin embargo, en las mujeres premenopáusicas se desconocen cuáles factores pueden ser determinantes en la aparición de carcinoma de endometrio, por lo que el objetivo fue establecer los factores de riesgo para cáncer de endometrio en premenopáusicas con diagnóstico de hemorragia uterina disfuncional

Pacientes y métodos

La población de pacientes para este estudio consistió en mujeres que se analizaron en forma prospectiva en la consulta de Ginecología del Hospital Central Dr. Urquinaona, Maracaibo, Venezuela, en el periodo de enero de 2015 a diciembre de 2017. Los criterios de inclusión fueron: diagnóstico de hemorragia uterina disfuncional, estado premenopáusico y resultado de biopsia endometrial mediante biopsia. Se incluyó a todas las mujeres con diagnóstico de hemorragia ginecológica anormal con leiomiomatosis uterina y útero de dimensiones dentro de los límites normales. Si alguna de las mujeres presentaba tres de las siguientes características: edad mayor de 45 años, amenorrea con una duración mayor de seis meses; concentraciones de hormona foliculoestimulante mayor de 40 mUI/mL y síntomas vasomotores, eran excluidas del estudio. El Comité de Ética del hospital aprobó la investigación y se obtuvo consentimiento por escrito de todas las pacientes.

El tejido endometrial obtenido por biopsia con cánula se fijó en formol al 10 % y se tiñó de la manera habitual. Para clasificar el diagnóstico histológico se utilizó la clasificación desarrollada

por la Sociedad Internacional de Patólogos Ginecológicos y la Organización Mundial de la Salud ^(10,11). En esta investigación, el diagnóstico histológico de hiperplasia o adenocarcinoma se consideró anormal. En los casos en que el diagnóstico presentara alguna duda, la muestra fue revisada por otro patólogo experimentado e independiente a la investigación.

El diagnóstico de hemorragia uterina disfuncional se realizó cuando no se pudo demostrar una patología específica como causa del cuadro clínico. El patrón menstrual se clasificó como regular o irregular. Para realizar esta clasificación, se utilizaron los límites normales aceptados para el tiempo menstrual (intervalo intermenstrual de 21 a 35 días) y la duración de la menstruación (3 a 7 días). Los patrones menstruales regulares identificables asociados a manchado intermenstrual se clasificaron como regulares. Los patrones menstruales irregulares se subdividieron de la siguiente manera: amenorrea, sin menstruación durante un periodo superior a los seis meses; hipermenorrea, intervalos menstruales menores a 21 días; oligomenorrea, intervalos menstruales superiores a 35 días; e indefinido, ciclos menstruales demasiado imprecisos para poder clasificarlos. El patrón de ciclo menstrual que predominó durante los seis meses previos fue elegido como el patrón dominante para cada mujer.

Se evaluaron 6 factores de riesgo para resultados anormales de la biopsia endometrial: irregularidades del ciclo menstrual, nuliparidad, hipertensión (presión sanguínea superior a 140/90 mm de Hg al momento de la evaluación o uso de antihipertensivos), obesidad (peso mayor de 100 kg o índice de masa corporal mayor de 30 kg/m²), diabetes mellitus y edad mayor de 40 años.

La regresión logística múltiple por pasos se utilizó para evaluar los factores de riesgo con efectos independientes significativos. Para cada factor de riesgo, se calcularon la razón de probabilidad y el intervalo de confianza del 95 %.

Resultados

El estudio incluyó 266 mujeres. Se excluyeron 69 pacientes debido a registros incompletos o biopsia insuficiente (n= 197). De todas las pacientes, 232 tenían solo sangrado uterino disfuncional y 34 tenían sangrado ginecológico anormal asociado con leiomiomas de pequeño tamaño. La edad promedio fue de 41 años (rango de 17 a 54 años). La prevalencia de factores de riesgo fue la siguiente: edad mayor de 40 años (67,2 %), menstruaciones irregulares (22,1 %), nuliparidad (16,9 %), obesidad (10,1 %), hipertensión (8,6 %) y diabetes (2,2 %).

En la tabla 1, se muestran los resultados de la biopsia endometrial por categoría de edad. Veintiséis pacientes (9,7 %) presentaron biopsias endometriales anormales. Los resultados de la biopsia endometrial incluyeron: 232 pacientes con endometrio normal (proliferativo, secretor, atrofia), 14 casos (5,2 %) de hiperplasia simple, 16 casos (6,0 %) de hiperplasia compleja y 4 casos (1,5 %) de hiperplasia compleja con atipia. No se observaron casos de adenocarcinoma de endometrio. Se observa que existe una tendencia creciente en los casos de hiperplasia endometrial con el aumento de la edad, pero esto no es estadísticamente significativo ($p = 0,1134$).

Los resultados del análisis de regresión logística múltiple de los factores de riesgo se muestran en la Tabla 2. Se encontró que las menstruaciones irregulares eran el único factor de riesgo estadísticamente significativo asociada a alteración de la histología endometrial ($p = 0,0132$). En el grupo de pacientes con menstruaciones regulares y sin factores de riesgo, la incidencia de biopsia anormal observada fue inferior al 1 %. Las pacientes cuyo único factor de riesgo era la edad mayor de 40 años tenían una frecuencia de biopsia anormal de solo 1,7 %. Las irregularidades del ciclo menstrual aumentan la probabilidad de un resultado anormal de la biopsia a 14,2 %.

La frecuencia de resultados anormales en la biopsia endometrial para cada una de las pacientes catalogadas según la anomalía menstrual fue de 25 % para amenorrea, 19 % para hipermenorrea,

16 % para oligomenorrea y 0 % para el grupo de ciclos menstruales indefinidos. La presencia de fibromas no alteró ninguno de estos resultados.

Una revisión detallada de los 34 casos con anomalías endometriales reveló que cuatro mujeres no tenían factores de riesgo obvios. El resto de las mujeres experimentaron menstruaciones irregulares. Solo se encontraron 4 casos de hiperplasia endometrial con atipia. Todos estos casos tenían más de 40 años y experimentaban ciclos menstruales irregulares.

Discusión

Es conocido que la hiperplasia endometrial sigue una progresión natural de simple a compleja con atipia ⁽¹¹⁾. El mecanismo fisiopatológico para el desarrollo de hiperplasia endometrial se basa en la estimulación estrogénica sin oposición en el endometrio, como la que ocurre con la anovulación. Cuando la muestra de tejido endometrial se realiza como parte de la evaluación de mujeres con hemorragia uterina anormal, su propósito es descartar la presencia de hiperplasia y adenocarcinoma endometrial, lo que proporciona la seguridad de que la terapia médica conservadora puede utilizarse en forma segura. Más del 80 % de las mujeres con hemorragia uterina disfuncional tienen ciclos menstruales ovulatorios y no tienen riesgo significativo de desarrollar hiperplasia endometrial.

Los resultados de esta investigación demuestran que más de tres cuartas partes de las mujeres experimentaron ciclos menstruales regulares y más del 87 % presentaron resultados normales de las biopsias endometriales. Una investigación previa demostró que 83,4 % de las biopsias realizadas en mujeres con diagnóstico de hemorragia uterina disfuncional eran normales. La incidencia de adenocarcinoma de endometrio fue del 0,58 % ⁽¹²⁾.

Existen dos razones para disminuir el número de biopsias endometriales: disminuir los costos de atención médica y evitar la incomodidad y ansiedad experimentadas por la paciente durante el procedimiento. No se producirá un cambio en la práctica clínica cotidiana hasta que los médicos

tratantes estén convencidos que la omisión de la biopsia endometrial no expone a las pacientes a mayor riesgo de desarrollar cáncer de endometrio. Una encuesta de las prácticas clínicas de ginecólogos demostró que más del 70 % estuvieron de acuerdo en que rara vez se indicaba la evaluación endometrial en mujeres menores de 40 años. A pesar del amplio consenso que las mujeres menores de 40 años tienen bajo riesgo de anomalías histológicas endometriales, la revisión de las historias clínicas demostró que 23 % de las mujeres en las que se realizaron biopsias de endometrio tenían menos de 40 años y 6 % de estas mujeres se sometieron a algún tipo de la evaluación hospitalaria (dilatación, legrado-biopsia y/o histeroscopia) ⁽¹³⁾. Los autores concluyeron que un número excesivo de mujeres se sometía a procedimientos innecesarios y costosos que o no estaban indicados o podían ser reemplazados por la biopsia endometrial ambulatoria.

El antecedente de ciclos menstruales irregulares fue el único factor de riesgo estadísticamente significativo para la hiperplasia endometrial en este estudio. Cerca de tres cuartas partes de las mujeres con resultados anormales de biopsias endometriales experimentaron menstruaciones irregulares, incluidas aquellas pacientes con hiperplasia atípica. Por lo tanto, utilizando el criterio único de irregularidad del ciclo menstrual, se identificaría la mayoría de los pacientes con endometrio anormal. En un estudio prospectivo del comportamiento de la hiperplasia endometrial durante un período de seis meses, se demostró que en 69 % de las pacientes el endometrio regresó a la normalidad durante el periodo de observación. Los autores concluyeron que la mayoría de los casos de hiperplasia endometrial, excepto la hiperplasia atípica compleja, desaparece espontáneamente en un corto periodo ⁽¹⁴⁾.

Estudios previos han identificado un mayor riesgo de desarrollar cáncer de endometrio en mujeres con oligomenorrea ^(5,15). En esta investigación no se encontró una mayor prevalencia a la esperada de hiperplasia endometrial en mujeres con ciclos menstruales irregulares (clasificado como oligomenorrea o amenorrea). Esto puede representar un error estadístico de tipo II como

consecuencia del pequeño número de la muestra.

Cuando la toma de muestra de tejido endometrial ambulatorio no es exitosa, las pacientes a menudo se someten a procedimientos más complicados que se realizan bajo anestesia general. Esta progresión a procedimientos realizados en quirófano aumenta los inconvenientes y la morbilidad asociados a los procedimientos. Sobre la base de los resultados de esta investigación, muchas pacientes premenopáusicas podrían evitar ser sometidas a procedimientos innecesarios y costosos.

Conclusión

Sobre la base de los resultados de la investigación, las mujeres premenopáusicas diagnosticadas con hemorragia uterina disfuncional cuyos ciclos menstruales son regulares tienen un riesgo insignificante de desarrollar hiperplasia endometrial. Las mujeres con hemorragia uterina disfuncional cuyo ciclo menstrual es regular, independientemente de su edad, pueden evitar ser sometidas a biopsia endometrial. Las mujeres con antecedentes de ciclos menstruales irregulares, independientemente de su edad, tienen riesgo real de desarrollar hiperplasia endometrial y deben someterse a biopsia endometrial como parte de la evaluación ginecológica.

Referencias

1. Felix AS, Yang HP, Bell DW, Sherman ME. Epidemiology of Endometrial Carcinoma: Etiologic Importance of Hormonal and Metabolic Influences. *Adv Exp Med Biol.* 2017;943:3-46.
2. Uharcek P, Mlyncek M, Ravinger J, Matejka M. Prognostic factors in women 45 years of age or younger with endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2008;18:324-8.
3. Schindler AE. Progestogen deficiency and endometrial cancer risk. *Maturitas.* 2009;62:334-7.
4. Giordano G, Gnetti L, Merisio C, Melpignano M. Postmenopausal status, hypertension and obesity as risk factors for malignant transformation in endometrial polyps. *Maturitas.* 2007;56:190-7.
5. Jayakrishnan K, Anupama R, Koshy A, Raju R. Endometrial carcinoma in a young subfertile woman with polycystic ovarian syndrome. *J Hum Reprod Sci.* 2010;3:38-41.
6. Jobo T. Natural history and risk factors of endometrial carcinoma. *Nihon Rinsho.* 2012;70 Suppl 4:287-91.
7. Pergialiotis V, Prodromidou A, Siotos C, Frountzas M, Perrea D, Vlachos GD. Systemic hypertension and diabetes mellitus as predictors of malignancy among women with endometrial polyps: a meta-analysis of observational studies. *Menopause.* 2016;23:691-7.
8. Herman MC, Mol BW, Bongers MY. Diagnosis of heavy menstrual bleeding. *Womens Health (Lond).* 2016;12:15-20.
9. Pennant ME, Mehta R, Moody P, Hackett G, Prentice A, Sharp SJ, Lakshman R. Premenopausal abnormal uterine bleeding and risk of endometrial cancer. *BJOG.* 2017;124:404-411.
10. Wise MR, Gill P, Lensen S, Thompson JM, Farquhar CM. Body mass index trumps age in decision for endometrial biopsy: cohort study of symptomatic premenopausal women. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215:598.e1-598.e8.

11. Kubyshkin AV, Aliev LL, Fomochkina II, Kovalenko YP, Litvinova SV, Filonenko TG, Lomakin NV, Kubyshkin VA, Karapetian OV. Endometrial hyperplasia-related inflammation: its role in the development and progression of endometrial hyperplasia. *Inflamm Res.* 2016;65:785-94.
12. Inal ZO, Inal HA, Kucukosmanoglu I, Kucukkendirici H. Assessment of Endometrial Sampling and Histopathological Results: Analysis of 4,247 Cases. *Eurasian J Med.* 2017;49:44-47.
13. Smith PP, O'Connor S, Gupta J, Clark TJ. Recurrent postmenopausal bleeding: a prospective cohort study. *J Minim Invasive Gynecol.* 2014 Sep;21:799-803.
14. Ureyen I, Karalok A, Tasci T, Turkmen O, Koc S, Ozgul A, Tulunay G, Turan T. The importance of age and menopausal status in endometrial complex hyperplasia with atypia. *J Obstet Gynaecol.* 2016;36:102-5.
15. Fearnley EJ, Marquart L, Spurdle AB, Weinstein P, Webb PM; Australian Ovarian Cancer Study Group and Australian National Endometrial Cancer Study Group. Polycystic ovary syndrome increases the risk of endometrial cancer in women aged less than 50 years: an Australian case-control study. *Cancer Causes Control.* 2010;21:2303-8.

TABLA 1.

*RESULTADO DE LA BIOPSIA ENDOMETRIAL EN MUJERES CON HEMORRAGIA
UTERINA DISFUNCIONAL POR EDAD E HISTOLOGÍA*

Grupo	Normal	Hiperplasia simple	Hiperplasia compleja	Hiperplasia compleja con atipia	Total de anomalías	Número de pacientes
etario, n (%)						



17-19 años	1 (0,3)	0	0	0	0	1 (0,3)
20-29 años	12 (4,5)	1 (0,3)	1 (0,3)	0	0	14 (5,3)
30-39 años	73 (27,4)	6 (2,2)	0	0	0	79 (29,8)
40-49 años	134 (50,3)	7 (2,6)	13 (4,8)	3 (1,1)	23 (8,6)	157 (59,0)
50-54 años	12 (4,5)	0	2 (0,7)	1 (0,3)	3 (1,1)	15 (5,6)
<hr/>						
Total	232 (87,2)	14 (5,2)	16 (6,0)	4 (1,5)	26 (9,7)	266

TABLA 2.

*RAZÓN DE PROBABILIDAD DE LOS FACTORES DE RIESGO DE
HIPERPLASIA ENDOMETRIAL EN MUJERES CON
HEMORRAGIA UTERINA DISFUNCIONAL*

FACTOR DE RIESGO	RAZÓN DE PROBABILIDAD	INTERVALO DE CONFIANZA 95 %
Nuliparidad	0,856	0,411 - 1,734
Hipertensión	1,654	0,576 - 4,856
Diabetes	1,345	0,276 - 7,676
Menstruaciones irregulares	15,418	7,756 - 44,861
Edad mayor de 40 años	2,314	0,963 - 5,931
Obesidad	1,653	0,661 - 4,562