


UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO EN ESPECIALIDADES MÉDICAS

The seal of the University of Costa Rica is a circular emblem. It features a central sun rising over a landscape with mountains and a river. To the left is a coffee plant with a cluster of coffee cherries. The emblem is surrounded by a laurel wreath. The text "UNIVERSIDAD DE COSTA RICA" is written in an arc at the top, and "LUCEM ASPICIO" is written in an arc at the bottom.

**"EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA CLÍNICA Y ULTRASONOGRÁFICA AL  
TRATAMIENTO CON PROGESTÁGENOS, EN PACIENTES CON HIPERPLASIA  
ENDOMETRIAL SIN ATIPIA DEL SERVICIO DE GINECOLOGÍA DEL HOSPITAL  
DOCTOR RAFAEL ÁNGEL CALDERÓN GUARDIA DEL PERIODO ENTRE EL 2011 y  
2017"**

LORNA CHAVARRÍA GONZÁLEZ  
JOSE PABLO GONZÁLEZ CERDAS  
VIVIANA VIVERO AGÜERO

CIUDAD UNIVERSITARIA RODRIGO FACIO, COSTA RICA  
2019

TUTORA: DRA. RITA PERALTA RIVERA

**DEDICATORIA**

Dedicado con todo nuestro amor y esfuerzo a nuestros padres, que han sido nuestro ejemplo de trabajo y entrega en cada una de nuestras etapas de vida.

**AGRADECIMIENTO**

Agradecemos a nuestra tutora, la Dra. Rita Peralta Rivera por guiarnos en este proceso, así como a nuestras familias quienes nos han acompañado y apoyado durante nuestra formación académica.

Agradecemos a la institución que nos formó y que nos permitió ser los profesionales que somos en la actualidad.

“Este trabajo final de investigación aplicada fue aceptado por el Comité de Investigación de la Unidad de Posgrado en Ginecología y Obstetricia de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de la especialidad en Ginecología y Obstetricia”

---

Dra. Flory Morera González

Coordinadora Nacional de la Unidad de Posgrado de Ginecología y Obstetricia

---

Dra. Rita Peralta Rivera

Tutora

---

Dra. Sandra Vargas Lejarza

Coordinadora Nacional del Comité de Investigación

---

Lorna Chavarría González  
Sustentante

---

José Pablo González Cerdas  
Sustentante

---

Viviana Vivero Agüero  
Sustentante

**TABLA DE CONTENIDOS**

Portada.....	1
Dedicatoria.....	2
Agradecimiento.....	3
Hoja de aprobación .....	4
Tabla de contenidos .....	5
Resumen .....	6
Abstract .....	7
Lista de abreviaturas .....	8
Introducción .....	9
Metodología .....	11
Resultados .....	14
Discusión .....	27
Conclusiones.....	30
Bibliografía.....	31

## RESUMEN

La hiperplasia endometrial sin atipia es una patología de gran importancia clínica, debido a que presenta un riesgo de progresión a cáncer de endometrio. Esta se debe a la exposición crónica a estrógenos de las glándulas endometriales.

A nivel internacional se han realizado estudios donde se ha documentado mayor prevalencia en pacientes obesas, con síndrome de ovario poliquístico, anovulación crónica, terapia de reemplazo hormonal con estrógenos sin oposición, uso de Tamoxifeno, menarca temprana, menopausia tardía, nuliparidad, Diabetes Mellitus entre otras.

A nivel nacional no existe ningún estudio que compare los diferentes manejos de la hiperplasia endometrial sin atipia.

El presente es un estudio observacional descriptivo retrospectivo de registros médicos, que analiza la respuesta clínica y ultrasonográfica de los diferentes medicamentos y dosis utilizadas para el manejo de la hiperplasia endometrial sin atipia, en el servicio de ginecología del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, en el período comprendido entre el 2011 y el 2017.

Se revisaron los expedientes de las pacientes que cumplían los criterios de inclusión y posteriormente se realizó un análisis estadístico con base en las variables de niveles de hemoglobina, grosor endometrial y percepción subjetiva de la mejoría de los síntomas, según los diferentes medicamentos utilizados.

No se logró evidenciar que alguno de los medicamentos utilizados tenga efecto superior con respecto al otro, y así mismo no se logró evidenciar una diferencia estadísticamente significativa con respecto a las diferentes variables evaluadas.

Este estudio evidencia la necesidad de realizar más estudios a futuro, con mayor población para poder dar recomendaciones en cuanto a un esquema de manejo óptimo para esta población.

**ABSTRACT**

Endometrial hyperplasia without atypia presents a risk of progression to endometrial cancer due to chronic exposure of the endometrial glands to estrogen.

Studies have shown that the highest prevalence is in obese patients, with polycystic ovary syndrome, chronic anovulation, estrogen replacement therapy without opposition, Tamoxifen use, early menarche, late menopause, nulliparity and diabetes mellitus.

There is a deficiency of studies in Costa Rica that compare the various management options of endometrial hyperplasia without atypia.

In this retrospective descriptive observational study of medical records, we analyzed the clinical and ultrasonography responses of the different medications and doses for the management of endometrial hyperplasia without atypia, in the gynecology department of Rafael Ángel Calderón Guardia Hospital, in the period between 2011 and 2017.

The medical records of the patients who met inclusion criteria were analyzed and a statistical analysis was subsequently carried out based on the variables of hemoglobin levels, endometrial thickness and subjective perception of symptoms improvement, in accordance to the treatment received.

The p value was non-significant, demonstrating that no medication has a superior effect compared to another, and likewise no statistical significance when comparing the variables to each other.

This study evidences the need for further studies in the future, with a larger population, to optimize the treatment protocol for this population.

**LISTA DE ABREVIATURAS**

SUA	Sangrado uterino anormal
DIU-LNG	Dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel
Hospital R.A Calderón Guardia	Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia
ACO	Anticonceptivos orales
ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologist
IMC	Indice de masa corporal
Hb	Hemoglobina
HTA	Hipertensión Arterial
DM	Diabetes Mellitus
TVP	Trombosis venosa profunda



## INTRODUCCIÓN

El sangrado uterino anormal es considerado uno de los problemas más frecuentes al que se encuentra enfrentado el ginecólogo. Es responsable de un tercio de las visitas al médico, ya que cerca de un 10-15% de las mujeres experimentan episodios de sangrado uterino anormal en algún momento de sus vidas. Es común durante los extremos de la vida reproductiva, a continuación de un embarazo o durante la lactancia. La duración del flujo menstrual normal es generalmente de 5 días, y el ciclo menstrual normal suele durar entre 21 días y 35 días. El flujo menstrual fuera del volumen normal, duración, regularidad o frecuencia se considera sangrado uterino anormal (SUA).<sup>1</sup>

La hiperplasia endometrial se caracteriza por una proliferación irregular de las glándulas endometriales, tanto en tamaño como en forma. Hay un aumento en la relación glándula-estroma endometrial. Su gran importancia clínica es que presenta riesgo de progresar a un carcinoma endometrial. En la mayoría de los casos, ésta se debe a una exposición crónica del endometrio a estrógenos, sin oposición por parte de la progesterona. Esta patología es más frecuente en mujeres en la etapa perimenopáusica y postmenopáusica temprana. Por lo general, las mujeres se presentan típicamente con sangrado uterino anormal, caracterizado por ser abundante, prolongado e irregular. Entre los factores de riesgo se incluyen: obesidad, Síndrome de Ovario Poliquístico, anovulación crónica, terapia de reemplazo hormonal con estrógenos, uso de Tamoxifeno, menarca temprana, menopausia tardía, nuliparidad, Diabetes Mellitus y el Síndrome de Lynch. <sup>2</sup>

La clasificación utilizada con mayor frecuencia hoy en día es la de la Organización Mundial de la Salud, la cual incluye 4 categorías: Hiperplasia simple sin atipia, compleja sin atipia, simple con atipia y compleja con atipia. Los términos simple y complejo hacen referencia a la relación estroma-glándula endometrial. El diagnóstico es histológico, realizado por medio de una biopsia endometrial o una histerectomía. Durante muchos años, la biopsia ha sido el estándar de oro para el diagnóstico de la hiperplasia endometrial.<sup>3</sup> Aproximadamente en el 15% de las pacientes posmenopáusicas con cuadro clínico de sangrado uterino anormal, se va a identificar esta entidad en la biopsia endometrial.<sup>4</sup>

El objetivo del tratamiento consiste en prevenir la progresión a cáncer y en controlar el sangrado uterino anormal. El riesgo de progresión de hiperplasia endometrial sin atipia a

cáncer de endometrio es bajo, de aproximadamente menos del 1-3%. La hiperplasia sin atipia por lo general es tratada con progestágenos, entre ellos: el acetato de medroxiprogesterona, el acetato de noretisterona, el acetato de megestrol, los anticonceptivos orales combinados y el dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel (DIU-LNG). El acetato de medroxiprogesterona ha sido considerado el tratamiento de primera línea en algunos estudios, y se puede administrar de forma cíclica o continua, ya sea con 10-20 mg/día por 3-6 meses o 10-20 mg/día por 12-14 días al mes. El DIU-LNG debe de considerarse principalmente en aquellas mujeres que deseen anticoncepción a largo plazo.<sup>4,5</sup> El seguimiento debe realizarse con biopsias endometriales cada 3-6 meses hasta que se documente regresión a un endometrio normal; en caso de progresión a atipia debe de considerarse la resolución quirúrgica definitiva. La histerectomía está indicada en mujeres que no tienen deseos de fertilidad futura y que cumplen con alguno de los siguientes criterios:

- 1- Se evidencia progresión a hiperplasia endometrial con atipia durante el seguimiento.
- 2- No hay regresión histológica de la hiperplasia a pesar de 12 meses de tratamiento.
- 3- Hay recaída de la hiperplasia endometrial posterior al haber completado el tratamiento con progestágenos.
- 4- Hay persistencia de sangrado uterino anormal.
- 5- La paciente no desea o no puede cumplir con el tratamiento médico.

Por otro lado, en una publicación de la Sociedad de Ginecología Oncológica de la ACOG, se establece que no existen estandarizaciones sobre la dosis ni la frecuencia de administración de las progestinas, pero se corrobora su eficacia en el manejo de esta entidad.<sup>6</sup>

Por último, después de realizar una búsqueda exhaustiva a través de diferentes bases de datos a nivel nacional y a nivel local, no se encontraron estudios con características similares al propuesto. Por lo tanto, al ser el primer estudio en nuestro medio que evalúe la respuesta de la hiperplasia sin atipia a los progestágenos, podrá ser utilizado como guía para establecer un protocolo de manejo en el servicio de ginecología del Hospital R.A Calderón Guardia.

## MATERIALES Y MÉTODOS

La población del estudio corresponde a pacientes femeninas en etapa posmenárquica con sangrado uterino anormal y diagnóstico patológico de hiperplasia endometrial simple sin atipia, del período comprendido desde enero del 2011 a diciembre del 2017 del área de atracción del Hospital R.A Calderón Guardia, a las cuales se les inició tratamiento progestágeno y continúan en control en la consulta externa de nuestro servicio hospitalario.

Se revisaron las biopsias de la base de datos del servicio de patología del Hospital R.A Calderón Guardia del período comprendido entre el 2011 y 2017, para determinar el número de pacientes con el diagnóstico de hiperplasia endometrial sin atipia que podrían ser incluidos en el estudio, siendo este número de 165 pacientes. Sin embargo, surgió el inconveniente de que varios expedientes se encontraban en estado pasivo o extraviados, por que lo no se logró alcanzar la totalidad de la muestra antes mencionada (muestra actual: 131 pacientes).

Es un estudio de tipo observacional, descriptivo, retrospectivo de registros médicos.

Se obtendrán las características sociodemográficas y clínicas de las pacientes, como: la edad, comorbilidades, peso, paridad y función ovárica. De igual forma se evaluará la mejoría o empeoramiento de los síntomas referidos por la paciente mediante una determinación del número de toallas sanitarias utilizadas al día y si existe interferencia con las actividades diarias.

Se evaluará el nivel de hemoglobina pre y post tratamiento. De igual forma se evaluarán las diferentes dosis de tratamiento progestágeno utilizadas para el tratamiento de la hiperplasia endometrial sin atipia. Se tomará en cuenta la medida endometrial al iniciar y al finalizar el tratamiento.

### Criterios de Inclusión:

- Pacientes con sangrado uterino anormal y diagnóstico patológico de hiperplasia endometrial simple sin atipia
- Pacientes en etapa posmenárquica
- Pacientes del área de atracción del Hospital Calderón Guardia

- Pacientes que recibieron tratamiento con algún tipo de progestágeno

Criterios de Exclusión:

- Pacientes con patología intrauterina asociada (miomatosis, pólipo)
- Pacientes en tratamiento con Terapia de Reemplazo Hormonal
- Pacientes con abandono del tratamiento o control en la consulta externa
- Pacientes diagnosticadas fuera del rango de tiempo durante el cual se va a realizar el estudio
- Pacientes que recibieron manejo expectante

Para la recolección de datos, toda la información fue obtenida de los expedientes clínicos de las pacientes por parte de los tres investigadores.

## **PLAN DE ANÁLISIS**

Para el primer objetivo se realizaron distribuciones de frecuencias de las variables, para las variables cuantitativas, además se obtuvieron medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas.

En el segundo objetivo se evaluó la respuesta al tratamiento por medio de variables cualitativas (niveles de hemoglobina, cambios de esquema o dosis de tratamiento) y variables cuantitativas (grosor endometrial). Las variables respuesta fueron comparadas entre los grupos observados. Los resultados de las comparaciones de variables se sometieron a pruebas de significancia estadística, para las variables cualitativas se aplicó el Chi-Cuadrado, para las variables cuantitativas la Pruebas T de Student o la Anova para valorar diferencias de promedios.

Para el tercero y último objetivo se comparó una variable numérica, el grosor endometrial por ultrasonido entre el porcentaje de respuesta alcanzada según el tipo y la dosis de progesterona utilizada. Al ser el grosor endometrial una variable métrica se utilizó la prueba T de Student o una Anova, para valorar la significancia de las diferencias observadas

En todos los análisis se consideró significativo a un nivel de confianza  $< 0,05$ . Los resultados se resumieron en cuadros y gráficos.

	Promedio	Desviación estándar
Edad	49,2	9,3
IMC	32,2	7,4
Grosor Endometrial (mm)	17,5	6,7
Grosor End. Control (mm)	7,8	5,8
Hb inicial (g/dL)	11,53	2,47
Hb control (g/dL)	12,9	1,49

## RESULTADOS

La población analizada corresponde a 131 casos de mujeres atendidas en el servicio de ginecología del Hospital Calderón Guardia con biopsias de endometrio iniciales reportadas con hiperplasia endometrial sin atipia. La edad media fue de 49.17 años con un rango entre 30 y 79 años. La distribución por edad se muestra en la tabla 1.

**Tabla 1. Distribución por edad de las pacientes con hiperplasia endometrial sin atipia atendidas en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia durante el 2011-2017**

Edad	Frecuencia	%
30-34	4	3,1%
35-39	13	9,9%
40-44	29	22,1%
45-49	28	21,4%
50-54	28	21,4%
55-59	14	10,7%
60-64	6	4,6%
65-69	2	1,5%
70-74	4	3,1%
75-79	3	2,3%
<b>Total general</b>	<b>131</b>	<b>100,0%</b>

Fuente: Expedientes Clínicos Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia

Con respecto a los datos obtenidos, se encontró que un 44.3% de las pacientes (n=58), no cuentan con registro del índice de masa corporal, esto debido al no registro del peso y/o la talla en el expediente durante el internamiento o en la valoración en la consulta externa. Se evidenció que un 45.8% (n=60) de las pacientes se encuentran en sobrepeso o algún grado de obesidad, y tan solo un 9.9% (n=13) tenían IMC dentro de rangos normales. La distribución por IMC se muestra en la tabla 2.

**Tabla 2. Distribución por IMC de las pacientes con hiperplasia endometrial sin atipia atendidas en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia durante el 2011-2017**

Indice masa corporal (IMC)	Frecuencia	%
No reportado	58	44,3%
Normal	13	9,9%
Obesidad I	16	12,2%
Obesidad II	11	8,4%
Obesidad III	11	8,4%
Sobrepeso	22	16,8%
<b>Total general</b>	<b>131</b>	<b>100,0%</b>

Fuente: Expedientes Clínicos Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia

Se evidenció que el 53.4% de las pacientes con hiperplasia endometrial sin atipia tenían  $\geq 3$  partos, lo cual definimos como multiparidad. Con respecto al estado reproductor, un 63.36% (n=83) correspondía a pacientes en estado premenopáusico.

Por otro lado, se observó que con respecto a las comorbilidades asociadas, un 36.6% (n=60) de las pacientes no tenían antecedentes personales patológicos conocidos. La lista de comorbilidades asociadas se muestra en la tabla 3.

**Tabla 3. Distribución de comorbilidades de las pacientes con hiperplasia endometrial sin atipia atendidas en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia durante el 2011-2017**

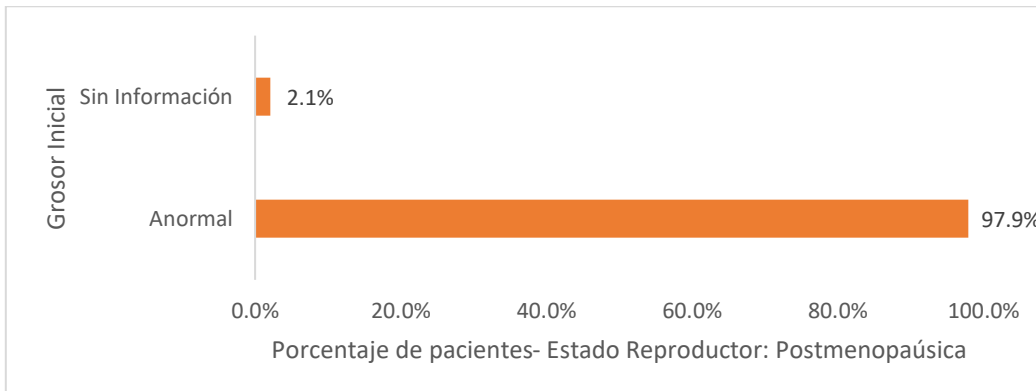
Comorbilidades-	Frecuencia	%
HTA	55	33,5%
DM	23	14,0%
Cancer de Mama	11	6,7%
Hepatopatías	5	3,0%
TVP	1	0,6%
Colagenopatías	2	1,2%
Otros	7	4,3%
Ninguna	60	36,6%
<b>Total general</b>	<b>164</b>	<b>100,00%</b>

Fuente: Expedientes Clínicos Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia

Con respecto al grosor endometrial de las pacientes posmenopáusicas, se utilizó como límite normal  $\leq 4\text{mm}$ , y  $>4\text{mm}$  como anormal. Ninguna de las pacientes posmenopáusicas se encontraba en tratamiento con terapia de reemplazo hormonal. En las pacientes premenopáusicas, se definió como límite normal  $\leq 15\text{mm}$ , y  $>15\text{mm}$  como anormal.

En las pacientes posmenopáusicas, el 97.9% tuvo un grosor endometrial inicial anormal, mientras que posterior al tratamiento el 50% persistió con un endometrio anormal (Ver gráfico 1 y 2). Por otro lado, en la población premenopáusica, un 66.3% de las pacientes tuvo un grosor endometrial anormal al inicio de la valoración y únicamente el 4.8% ( $n=4$ ) de las pacientes no tuvo respuesta posterior al tratamiento (Ver gráfico 3 y 4).

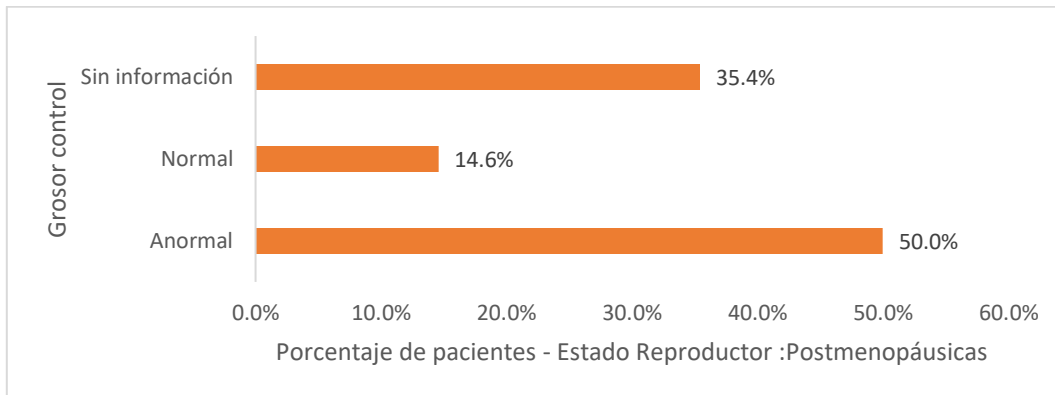
**Gráfico 1. Distribución del grosor endometrial en pacientes postmenopáusicas previo al tratamiento, en pacientes con hiperplasia endometrial sin atipia atendidas en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia durante el 2011-2017**



Fuente: Expedientes Clínicos Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia

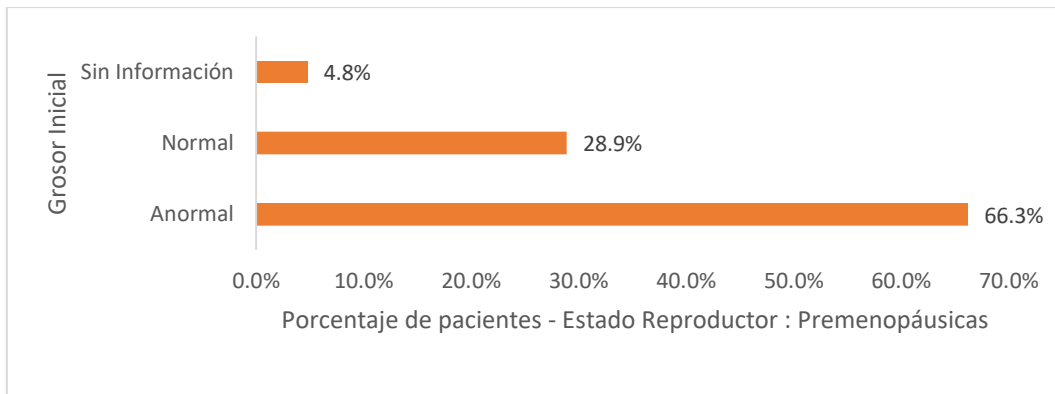


**Gráfico 2. Distribución del grosor endometrial en pacientes postmenopáusicas posterior al tratamiento, en pacientes con hiperplasia endometrial sin atipia atendidas en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia durante el 2011-2017**



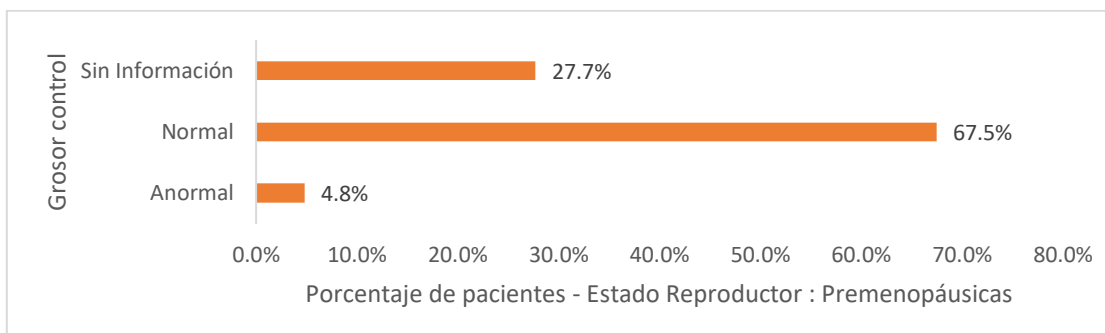
Fuente: Expedientes Clínicos Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia

**Gráfico 3. Distribución del grosor endometrial en pacientes premenopáusicas previo al tratamiento, en pacientes con hiperplasia endometrial sin atipia atendidas en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia durante el 2011-2017**



Fuente: Expedientes Clínicos Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia

**Gráfico 4. Distribución del grosor endometrial en pacientes premenopáusicas posterior al tratamiento, en pacientes con hiperplasia endometrial sin atipia atendidas en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia durante el 2011-2017**



Fuente: Expedientes Clínicos Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia

Se definió como anemia:

- Anemia leve: 10-11.9 g/dl
- Anemia moderada: 7-9.9 g/dl
- Anemia severa: <7 g/dl

Al momento del diagnóstico de la hiperplasia endometrial sin atipia, la mayoría de las pacientes tuvo valores normales de hemoglobina, y con resultados muy similares posterior al tratamiento (45% vs 43.5%). Se reportó una (n=1) paciente con niveles de hemoglobina en el rango de anemia severa tan baja como 5.7g/dl. No hubo anemias severas documentadas posterior al tratamiento. Los niveles de hemoglobina tanto pre como postratamiento se enumeran en las tablas 4 y 5.

**Tabla 4. Distribución del valor de hemoglobina pretratamiento de las pacientes con hiperplasia endometrial sin atipia atendidas en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia durante el 2011-2017**

Hb Inicial	Frecuencia	%
No reportado	24	18,3%
Leve	23	17,6%
Moderada	18	13,7%
Severa	7	5,3%
Normal	59	45,0%
<b>Total general</b>	<b>131</b>	<b>100,0%</b>

Fuente: Expedientes Clínicos Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia

**Tabla 5. Distribución del valor de hemoglobina postratamiento de las pacientes con hiperplasia endometrial sin atipia atendidas en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia durante el 2011-2017**

Hb Control	Frecuencia	%
No reportado	59	45,0%
Normal	57	43,5%
Leve	13	9,9%
Moderado	2	1,5%
<b>Total general</b>	<b>131</b>	<b>100,0%</b>

Fuente: Expedientes Clínicos Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia

Con respecto a los tratamientos utilizados, se evidenció que del 25.2% (n=33) de las pacientes en las que no se anotó ningún tipo de tratamiento hormonal en el expediente, un 11.4% no lo recibió debido a que se indicó la histerectomía como tratamiento inicial y un 13.8% se desconoció el tratamiento utilizado.

Se reportó como “otro” a dos (n=2) pacientes, de las cuales una recibió terapia de reemplazo hormonal y otra desogestrel. En la tabla 6 se evidencian los tratamientos utilizados.

Además, gran cantidad de las pacientes tuvo como terapia varios medicamentos durante el periodo de seguimiento, los cuales se enumeran en la tabla 7.

**Tabla 6. Distribución de los tratamientos administrados a las pacientes con hiperplasia endometrial sin atipia atendidas en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia durante el 2011-2017**

Tratamientos hormonales usados	Frecuencia	%
Acetato de medroxiprogesterona (Provera ®)	67	51,1%
No tratamiento hormonal	33	25,2%
DIU-levonorgestrel (Mirena ®)	9	6,9%
Acetato de medroxiprogesterona depósito (Depoprovera ®)	8	6,1%
2mg Valerato de Estradiol + 0,5mg Norgestrel (Progyluton ®)	7	5,3%
Anticonceptivos Orales Combinados	5	3,8%
Otro	2	1,5%
<b>Total general</b>	<b>131</b>	<b>100,0%</b>

Fuente: Expedientes Clínicos Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia

**Tabla 7. Distribución de la cantidad de tratamientos administrados a las pacientes con hiperplasia endometrial sin atipia atendidas en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia durante el 2011-2017**

<b>Cantidad de Tratamientos</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>%</b>
Se desconoce	14	10,7%
Ningún tratamiento	20	15,3%
Solo 1 tratamiento	85	64,9%
Más de 1 tratamiento	12	9,2%
<b>Total general</b>	<b>131</b>	<b>100,0%</b>

Fuente: Expedientes Clínicos Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia

Se evidencia que el servicio de ginecología del Hospital Calderón Guardia utiliza una gran variedad de esquemas de dosis de acetato de medroxiprogesterona en comparación con las dosis descritas en la literatura internacional. Se enumeran las dosis en la tabla 8.

**Tabla 8. Distribución de las dosis de Acetato de Medroxiprogesterona usadas en las pacientes con hiperplasia endometrial sin atipia atendidas en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia durante el 2011-2017**

<b>Dosis de Acetato de Medroxiprogesterona</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>%</b>
5 mg	4	5,1%
10 mg	18	22,8%
10 mg x 10d	25	31,6%
20 mg	25	31,6%
30 mg	7	8,9%
<b>Total general</b>	<b>79</b>	<b>100%</b>

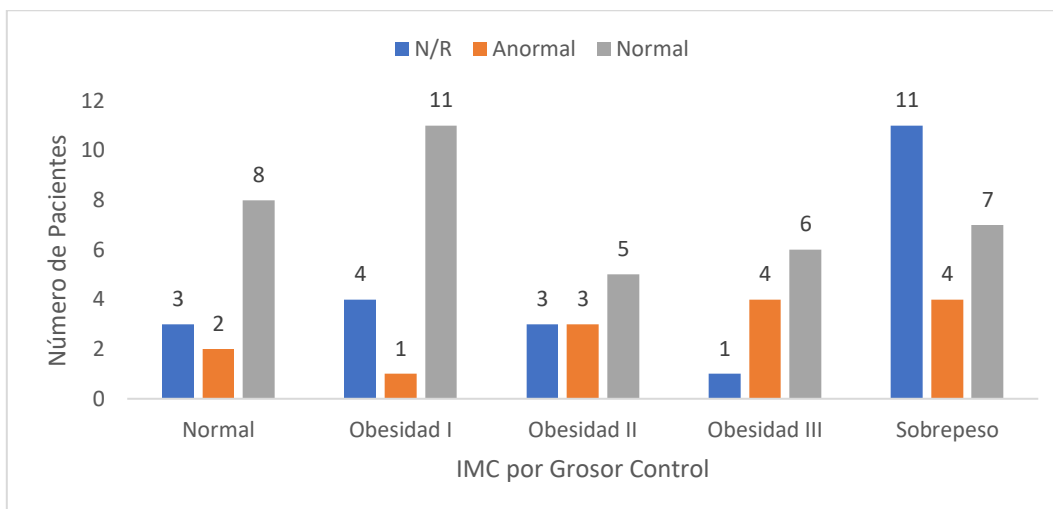
Fuente: Expedientes Clínicos Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia

Con respecto a la respuesta al tratamiento evaluada como grosor endometrial control, y tomando en cuenta como variable el IMC de las pacientes, se evidenció que la mayoría de las pacientes (48.09%) tuvieron grosores endometriales normales posterior al tratamiento hormonal. Sin embargo, de acuerdo a su estado reproductor, esta respuesta se

ve ligeramente disminuida conforme aumenta el IMC de las pacientes. En el gráfico 5 se enumera la distribución de IMC por grosor endometrial control.

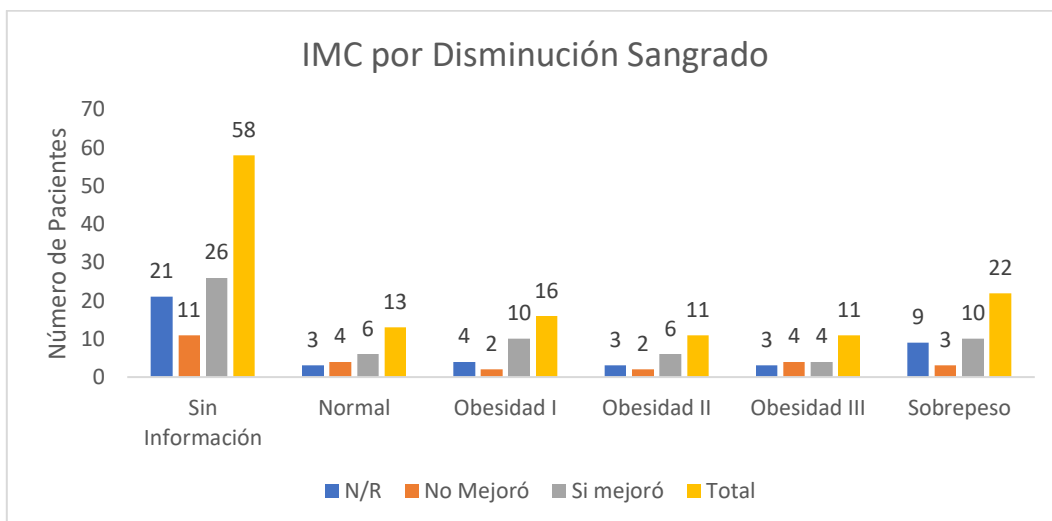
La respuesta al tratamiento se ve reflejada con la disminución subjetiva del sangrado en estas poblaciones, en donde las pacientes con obesidad grado III, refirieron menor mejoría en comparación con las pacientes con sobrepeso o menores grados de obesidad. Esta información se puede evidenciar en el gráfico 6. Sin embargo, la no mejoría subjetiva del sangrado en estas pacientes, no tuvo mayor repercusión en los niveles de hemoglobina, ya que el 79.1% normalizó sus niveles de hemoglobina posterior al tratamiento.

**Gráfico 5. Distribución de IMC por grosor endometrial control posterior al tratamiento de las pacientes con hiperplasia endometrial sin atipia atendidas en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia durante el 2011-2017**



Fuente: Expedientes Clínicos Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia

**Gráfico 6. Distribución de IMC por mejoría del sangrado posterior al tratamiento de las pacientes con hiperplasia endometrial sin atipia atendidas en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia durante el 2011-2017**

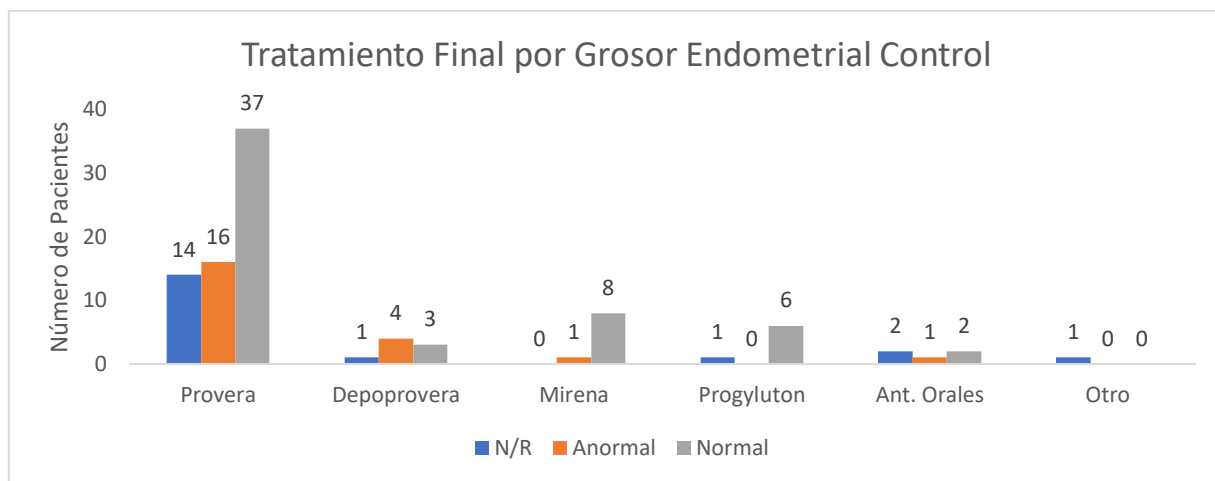


Fuente: Expedientes Clínicos Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia

Con respecto a las pacientes que recibieron tratamiento con acetato de medroxiprogesterona (n=67), si bien no es estadísticamente significativo ( $p=0.335$ ), un 55.2% tuvo un endometrio control dentro de los valores normales comparado con un 88.8% de las pacientes a quienes se les colocó un DIU-LNG (n=9). La distribución de grosor endometrial de acuerdo al tratamiento final utilizado se muestra en el gráfico 7. Por otro lado, al comparar al acetato de medroxiprogesterona con los demás tratamientos utilizados, se evidenció la disminución del grosor endometrial en (n=37) vs (n=19) pacientes, como se demuestra en el gráfico 8.

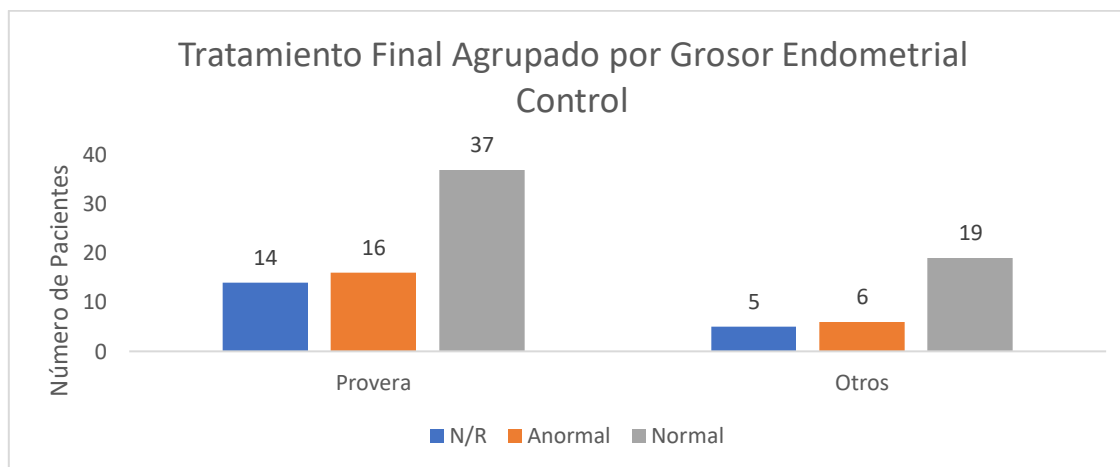
Al comparar la respuesta de cada tratamiento con respecto a la mejoría en el nivel de hemoglobina, no se evidenció que un tratamiento fuera mejor que otro.

**Gráfico 7. Distribución del tratamiento final por grosor endometrial control de las pacientes con hiperplasia endometrial sin atipia atendidas en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia durante el 2011-2017**



Fuente: Expedientes Clínicos Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia

**Gráfico 8. Distribución del tratamiento final agrupado por grosor endometrial control de las pacientes con hiperplasia endometrial sin atipia atendidas en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia durante el 2011-2017**



Fuente: Expedientes Clínicos Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia

De las 67 pacientes que recibieron tratamiento con acetato de medroxiprogesterona oral, un 47,7% asoció mejoría clínica (n=32), un 26,8% no asoció disminución del sangrado (n=18), y un 25% se desconoció si hubo mejoría sintomática, debido a que esto no fue especificado en los expedientes. Ver tabla 9.

**Tabla 9. Distribución del tratamiento final por disminución del sangrado en pacientes con hiperplasia endometrial sin atipia atendidas en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia durante el 2011-2017**

<b>Tratamiento Final x Disminución</b>				
<b>Sangrado</b>	<b>N/R</b>	<b>No</b>	<b>Sí</b>	<b>Total</b>
Provera®	17	18	32	67
Depoprovera®	1	0	7	8
Mirena®	2	0	7	9
Progyluton®	1	0	6	7
Anticonceptivos Orales	2	1	2	5
Otro	1	0	0	1
<b>Total</b>	<b>24</b>	<b>19</b>	<b>54</b>	<b>97</b>

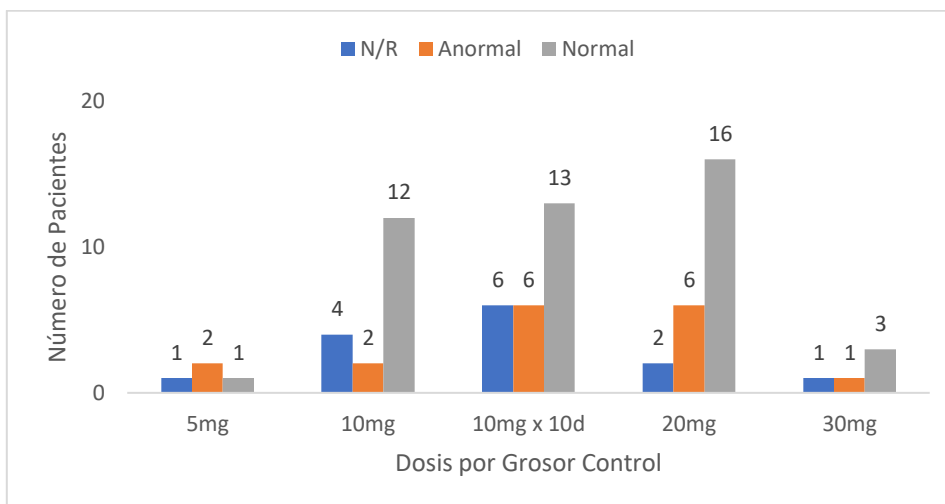
Fuente: Expedientes clínicos Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia

Al comparar las distintas dosis de acetato de medroxiprogesterona utilizadas para el tratamiento de la hiperplasia endometrial sin atipia, no se logra determinar una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la respuesta del grosor endometrial medido con ultrasonido ( $p=0.095$ ). No hubo diferencia en cuanto a dosis de tratamiento continuo al compararse con medios ciclos de tratamiento.

De igual forma, no existe diferencia significativa con respecto a la disminución del grosor endometrial, al comparar la dosis estándar en la literatura de 20mg de acetato de medroxiprogesterona oral, con las diferentes dosis usadas ( $p=0,78$ ), como se evidencia en el gráfico 9.



**Gráfico 9. Relación entre dosis de acetato de medroxiprogesterona oral y grosor endometrial control, en pacientes con hiperplasia endometrial sin atipia atendidas en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia durante el 2011-2017**



Fuente: Expedientes clínicos Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia

Con respecto a las distintas dosis de acetato de medroxiprogesterona oral, y su relación con los cambios en los niveles de hemoglobina, no se logró determinar una diferencia estadísticamente significativa entre las diferentes dosis ( $p=0,785$ ). No hubo registro en el expediente de la hemoglobina control en el 28% de las pacientes ( $n=19$ ).

Con respecto a la hemoglobina control posterior al tratamiento, al comparar la dosis de 20mg de acetato de medroxiprogesterona con el resto de las dosis utilizadas, se documentó que el resto de dosis tienen mayor eficacia para la mejoría en los niveles de hemoglobina ( $p=0.006$ ). De igual forma, no se logró determinar una diferencia significativa entre las diferentes dosis de acetato de medroxiprogesterona utilizadas, y la respuesta sintomática de las pacientes ( $p=0.392$ ). Al comparar 20 mg de acetato de medroxiprogesterona con el resto de dosis utilizadas, esta no demostró ser superior en cuanto a la disminución subjetiva del sangrado ( $p=0,310$ ).

Se utilizó como definición de falla terapéutica a todas las pacientes que a pesar del tratamiento hormonal, no hayan tenido mejoría en cuanto a la disminución subjetiva del sangrado, disminución del grosor endometrial, aumento en los niveles de hemoglobina o persistencia histológica de la enfermedad y que por lo tanto se haya tomado la decisión de realizar una histerectomía. Se realizaron un total de 36 histerectomías, de las cuales 17

fueron realizadas como tratamiento inicial de la paciente y 19 por falla terapéutica. Dentro de éstas últimas, 17 recibieron tratamiento hormonal con acetato de medroxiprogesterona y únicamente 2 con ACO's. Por otro lado, ninguna de las pacientes tratadas con DIU-LNG necesitó la realización de una histerectomía por fallo terapéutico, como se evidencia en la tabla 10.

**Tabla 10. Distribución de histerectomías según el tratamiento utilizado en las pacientes con hiperplasia endometrial sin atipia atendidas en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia durante el 2011-2017**

Tratamiento	Histerectomías	Total general
Provera®	17	67
Progyluton®	0	7
Otro	0	2
Mirena®	0	9
Depoprovera®	0	8
Anticonceptivos Orales	2	5
HAT como tratamiento inicial	17	33
<b>Total general</b>	<b>36</b>	<b>131</b>

Fuente: Expedientes Clínicos Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia

Se evidenció un 3.8% de progresión histológica, del cual, (n=3) tuvo progresión a adenocarcinoma de endometrio y (n=2) a hiperplasia endometrial con atipia. Durante su seguimiento, (n=2) estuvo en tratamiento con acetato de medroxiprogesterona 10mg/d x 10d, (n=1) acetato de medroxiprogesterona de depósito y (n=2) tuvo indicación inicial de HAT por contraindicación al uso de tratamiento hormonal por sus comorbilidades asociadas. La lista de biopsias definitivas se enumera en la tabla 11.

Durante el seguimiento de las pacientes con hiperplasia endometrial sin atipia en el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, se evidenció que únicamente el 11.5 % de las pacientes tuvieron biopsia control como parte de su seguimiento.

**Tabla 11. Distribución de biopsias definitivas en las pacientes con hiperplasia endometrial sin atipia atendidas en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia durante el 2011-2017**

<b>Análisis de Biopsia definitiva</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>%</b>
Sin biopsia control	79	60,3%
Persistió	9	6,9%
Progresó	5	3,8%
Resolvió	38	29,0%
<b>Total general</b>	<b>131</b>	<b>100,0%</b>

Fuente: Expedientes Clínicos Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia

## **DISCUSIÓN**

Con respecto al grupo etario en la presentación de la hiperplasia endometrial sin atipia, Gorgi et al. documentaron en su estudio, que el grupo etario de presentación correspondía al de 41-50 años.<sup>5</sup> Esto coincide con los hallazgos encontrados en nuestro estudio, con una media de edad de 49 años.

En el 2011, Perera et al., realizaron un estudio observacional descriptivo en donde revisaron biopsias de endometrio obtenidas por legrado. Documentaron el diagnóstico de hiperplasia endometrial simple sin atipia con mayor frecuencia en mujeres de edades entre 41-60 años. Los factores de riesgo más asociados fueron la obesidad, la menor paridad y la diabetes mellitus.<sup>7</sup> Según los datos obtenidos en el presente estudio, los factores de riesgo de mayor prevalencia en la población del Hospital Calderón Guardia, fueron sobrepeso o algún grado de obesidad en el 45,8% de las pacientes, pacientes con menos de 3 partos, y la Diabetes Mellitus e Hipertensión Arterial Crónica (14% y 33.5% respectivamente), lo que se asemeja a lo descrito en la literatura internacional. De igual forma, se logró documentar que esta condición se presenta más en pacientes premenopáusicas, en un 63.36%.

Goncharenko et al, evidenciaron normalización ultrasonográfica con márgenes lisos del miometrio en el 75.7% de las pacientes tratadas con progestágeno, con un 2.8% de falsos negativos. El ultrasonido mostró una sensibilidad del 96%, especificidad del 85%,

valor predictivo positivo del 82% y valor predictivo negativo del 94%, para la detección temprana de la hiperplasia endometrial.<sup>8</sup>

De acuerdo a nuestros hallazgos, se logró evidenciar que en pacientes posmenopáusicas, el 97,9% tuvo un grosor endometrial inicial anormal al momento del diagnóstico, con porcentajes de no respuesta de hasta un 50% en este grupo. Por otro lado, en pacientes premenopáusicas, un 66,3% de las pacientes tuvo un grosor endometrial anormal al inicio, con un porcentaje de no respuesta ultrasonográfica de un 4,8%. Esto evidenció una mejor respuesta en cuanto a la disminución del grosor endometrial en pacientes premenopáusicas.

En el presente estudio, en el momento del diagnóstico de la patología, la mayoría de las pacientes tuvo valores normales de hemoglobina con valores muy similares posterior al tratamiento. Esto demostró que a pesar de que la percepción subjetiva del sangrado reportada por la paciente se asocia a una alteración en la calidad de vida, esta no se refleja en los niveles de hemoglobina. Se logró documentar una prevalencia de anemia leve de un 17.6%, y de anemia moderada y severa en el 13.7% y 5.3% respectivamente.

En el 2012, Özkaya et al., estimaron el valor predictivo del grosor endometrial medido por ultrasonido y la respuesta al tratamiento médico en pacientes premenopáusicas con hiperplasia endometrial simple sin atipia. Se estableció un valor de corte de 16.5mm de grosor endometrial para una sensibilidad del 64%, especificidad 72% y valor predictivo negativo del 91%. Se observó que el grosor endometrial se correlaciona significativamente con falla en el tratamiento y persistencia de la hiperplasia.<sup>9</sup>

Con respecto a las progestinas orales, en la actualidad no se encuentra bien definida la dosis, esquema y duración de tratamiento de las mismas. En el 2015, Emarh comparó el esquema cíclico versus continuo de acetato de medroxiprogesterona oral en el tratamiento de la hiperplasia simple sin atipia. No hubo ninguna diferencia significativa entre los dos grupos con respecto a la regresión de la hiperplasia endometrial (90% en el grupo cíclico versus 82.5% en el continuo,  $p > 0.05$ )<sup>10,11</sup>. De igual forma, en nuestro estudio no se logró evidenciar una diferencia estadísticamente significativa entre los diferentes esquemas y dosis de acetato de medroxiprogesterona, el grosor endometrial control, y los niveles de hemoglobina.

En nuestro estudio, la percepción subjetiva de mejoría sintomática no logró correlacionarse de forma adecuada con el uso de acetato de medroxiprogesterona oral, y se encontró de forma significativa una mejoría en la percepción del sangrado con el uso de otros medicamentos. Sin embargo, a pesar de que no hubo una mejoría en la percepción subjetiva del sangrado con acetato de medroxiprogesterona, sí hubo disminución en el grosor endometrial y normalización de la hemoglobina control, lo que demuestra que no hay relación directa entre percepción de disminución del sangrado, y mejoría clínica de la paciente.

Gallos et al, realizaron un metaanálisis de estudios observacionales donde se evidenció que el tratamiento progestágeno oral es inferior en comparación con el DIU-LNG. Se evidenció regresión de la hiperplasia en aquellas que fueron tratadas con el DIU-LNG (94.8% vs 84%), y mejor respuesta en aquellas con hiperplasia compleja, con menores tasas de histerectomía en aquellas que utilizaron el DIU-LNG.<sup>12</sup>

En nuestro estudio, se realizaron 19 histerectomías por falla terapéutica, de las cuales 17 habían recibido tratamiento con acetato de medroxiprogesterona y dos con anticonceptivos orales. Dentro de los resultados, cabe recalcar que solamente se colocó el DIU-LNG como tratamiento de segunda línea ante la falla terapéutica con tratamiento oral, y que ninguna de las pacientes tratadas con el DIU-LNG necesitó la realización de histerectomía por fallo terapéutico. A pesar de que en este período de tiempo se logró recolectar información únicamente de 9 pacientes con DIU-LNG, es evidente la respuesta clínica; la única paciente a la que se le realizó biopsia endometrial control, se evidenció regresión histológica de la enfermedad.

En octubre del 2015 se publicó un metaanálisis de siete estudios en donde se comparó la eficacia de progestágenos orales versus el DIU-LNG en el tratamiento de la hiperplasia endometrial sin atipia. Se concluyó que el DIU-LNG alcanza una mayor tasa de respuesta terapéutica y una menor tasa de histerectomías en comparación con los progestágenos orales a los 3, 6, 9 y 12 meses de tratamiento.<sup>13</sup> Estos hallazgos son compatibles con la tendencia demostrada en nuestro estudio, en donde no se realizó ninguna histerectomía en las nueve pacientes que fueron tratadas con el DIU-LNG.

## CONCLUSIONES

En este estudio se logra caracterizar a la población del Servicio de Ginecología del Hospital R.A Calderón Guardia con el diagnóstico de hiperplasia endometrial sin atipia. Se demostró que la mayoría de las pacientes presentan sobrepeso o algún grado de obesidad, además presentan diversas comorbilidades, siendo la más frecuente la hipertensión arterial. Por otro lado, son pacientes premenopáusicas y con menos de 3 partos.

De igual forma se evidenció como al mayor grado de obesidad, las pacientes asocian una mejoría subjetiva del sangrado menor.

No se logró evidenciar que alguno de los medicamentos utilizados tiene efecto sobre la mejoría de los niveles de hemoglobina. No hubo diferencia significativa en cuanto a tratamiento continuo al compararse con medios ciclos de tratamiento. Ninguna dosis específica de acetato de medroxiprogesterona demostró ser superior que otra en cuanto a la reducción del grosor endometrial, no obstante se requeriría de estudios clínicos aleatorizados para corroborar dicho hallazgo. Por lo anteriormente expuesto, no podríamos sugerir que un tipo de tratamiento sea superior a otro, y de igual forma no se podría recomendar una dosis específica.

A pesar de que la muestra de pacientes con DIU-LNG es reducida, se demuestra una tendencia ya documentada en los diversos estudios internacionales del uso de la misma en hiperplasia endometrial sin atipia para reducción de histerectomías. En nuestro estudio ninguna de las pacientes tratadas con DIU-LNG requirió la realización de la histerectomía por fallo terapéutico.

Estos hallazgos evidencian la necesidad de realizar más estudios a futuro, con mayor población para poder dar recomendaciones en cuanto a un esquema de manejo óptimo para esta población.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bradley, L, Gueye, N. The medical management of abnormal uterine bleeding in reproductive-age women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2015;214(1): 31-44.
2. Chandra, V, et al. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. *Journal of Gynecology Oncology*.2016;27(1): 1-25
3. Nogales, F. La biopsia endometrial aspirativa en diversos tratamientos hormonales de la menopausia. *Revista Española de Patología*. 2006; 39: 3-10.
4. García, E. Hiperplasia Endometrial: Análisis de serie de casos diagnosticados en biopsia endometrial. *Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología*. 2010;75(3): 146-152.
5. Gorgi et al. Endometrial Hyperplasia: A Clinicopathological Study in a Tertiary Care Hospital. *The Journal of obstetrics and Gynecology of India*. 2013;6: 394-398.
6. Committe on Gynecologic Practice Society of Gynecologic Oncology. Endometrial Intraepithelial Neoplasia, The American College of Obstetricians and Gynecologists. 2015; Committee Opinion No. 631.
7. Perera et al. Caracterización de la hiperplasia endometrial en el Hospital Ginecobstétrico Docente "Profesor Eusebio Hernández". *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*. 2014;40(3).
8. Goncharenko et al. Predictive diagnosis of endometrial hiperplasia and personalized therapeutic strategy in women of fertile age. *The EPMA Journal*. 2013; 4: 4-24
9. Özkaya et al. Ultrasonographic endometrial thickness measurement is predictive for treatment response in simple endometrial hyperplasia without atypia. *Journal of Turkish-German Gynecologist Association*. 2012; 14: 19-22
10. Emarh, M. Cyclic versus continuous medroxyprogesterone acetate for treatment of endometrial hyperplasia without atypia: a 2-year observational study. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2015; 1339-1343
11. Committe on Gynecologic Practice Society of Gynecologic Oncology. Endometrial Intraepithelial Neoplasia, The American College of Obstetricians and Gynecologists. 2015; Committee Opinion No. 631.
12. Gallos, I, et al. LNG-IUS versus oral progestogen treatment for endometrial hyperplasia: a long-term comparative cohort study. *Human reproduction*. 2013; 28(11): 2966-2971.
13. Hashim, H, Ghayaty, E, Rakhawy, E. Levonorgestrel-releasing intrauterine system vs oral progestins for non-atypical endometrial hyperplasia: a systematic review and

metaanalysis of randomized trials. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2015; 469-478

14. Sletten, E, et al. Prediction of relapse after therapy withdrawal in women with endometrial hiperplasia: a long-term follow-up study. Anticancer Research. 2017; 37: 2529-2536.
15. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Management of Endometrial Hyperplasia. Green top Guideline No. 67. 2016