

UNIVERSIDAD DE GRANADA
FACULTAD DE MEDICINA



ANALISIS DE LA PRUEBA DE ESTIMULACION CON PROGESTERONA
EN PACIENTES POSTMENOPAUSICAS, COMO METODO DE SCREENING
DEL CANCER DE ENDOMETRIO.

TESIS DOCTORAL

Pedro Luis Valenzuela Ruiz

UNIVERSIDAD DE GRANADA

ACTA DEL GRADO DE DOCTOR EN

Medicina

Curso de 19 91 a 19 92

Folio 136

Número 272

Reunido en el día de la fecha el Tribunal nombrado para el Grado de Doctor de D. Pedro Luis Solanueva Ruiz, el aspirante leyó un discurso sobre el siguiente tema, que libremente había elegido: Análisis de la medicina de atención con sus representantes en países extranjeros, como método científico y su desarrollo.

Terminada la lectura y contestadas la objeciones formuladas por los Jueces del Tribunal, este le calificó de Apto con laudo

Granada 4 de Julio de 19 92

EL PRESIDENTE,

El Secretario del Tribunal,

[Signature of Antonio Campos Muñoz]

[Signature of J. L. H. N. E.]

Fdo.: Antonio Campos Muñoz

Fdo.: J. L. H. N. E.

EL VOCAL,

EL VOCAL,

EL VOCAL,

[Signature of Rogelio Sarrido Teruel]

[Signature of F. González Goye]

[Signature of J. H. N. E.]

Fdo.: Rogelio SARRIDO TERUEL Fdo.: F. GONZÁLEZ GOYE Fdo.: J. H. N. E.

FIRMA DEL GRADUANDO,

[Signature of the graduate]

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Sabatel por su dirección y consejo durante la realización de este trabajo.

Al Prof. Francisco González-Gómez, catedrático de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario de Granada, por su esfuerzo en abrirme las puertas de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada.

Al Dr. Perera, Jefe del Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Príncipe de Asturias.

Al Dr. Antonio Valenzuela, que con su inestimable colaboración me ha permitido presentar el trabajo en el lugar y fecha deseada.

A la Dra. Valls, epidemióloga y responsable del Servicio de Medicina Preventiva del Hospital Príncipe de Asturias, por su ayuda y supervisión del método estadístico utilizado.

A los Drs. Varela y Franco, miembros de la Unidad de Bioquímica del Hospital Príncipe de Asturias, por su colaboración en el procesamiento de la batería hormonal.

A la Dra. González Gancedo, Jefe del Servicio de Bioquímica del Hospital La Paz, por las facilidades otorgadas para el uso del R.I.A.

A la Dra. González Estecha patóloga, por su labor en el estudio citológico e histológico.

A las enfermeras y auxiliares de las consultas de Alcalá de Henares y Torrejón de Ardoz, en especial a Sofía Salas, por su labor en la recogida de datos de las pacientes.

Al conjunto de médicos del Servicio de Obstetricia y Ginecología, en especial al Dr. Nieto, por la ayuda prestada.

Al Centro de Profesores de Alcalá de Henares por su colaboración en la fase informática y de impresión del trabajo.

INDICE

	Pág.
I. INTRODUCCION.....	1
I.1. Cáncer de endometrio.....	3
I.1.1. Incidencia.....	3
I.1.2. Mortalidad.....	4
I.1.3. Tendencias.....	5
I.1.4. Edad.....	5
I.2. Factores de riesgo del cáncer endometrial.....	5
I.2.1. Factores de riesgo epidemiológicos.....	5
I.2.2. Hiperplasia endometrial.....	23
I.2.2.1. Hiperplasia simple y quística.....	24
I.2.2.2. Hiperplasia adenomatosa.....	25
I.2.2.3. Hiperplasia atípica.....	26
I.2.2.4. Tratamiento.....	30
I.2.3. Valoración hormonal de la citología vaginal.....	30
I.3. Métodos de investigación del cáncer y sus precursores.....	34
I.3.1. Métodos citológicos.....	34
I.3.2. Métodos histológicos.....	39
I.3.3. Histeroscopia.....	42
I.3.4. Histerografía.....	44
I.3.5. Ecografía.....	45

I.4. Programa de prevención y diagnóstico precoz.....	47
I.4.1. Prevención.....	48
I.4.2. Screening.....	49
I.4.3. El presente del cáncer de endometrio.....	50
I.5. El test de gestágenos en investigaciones precedentes.....	53
I.5.1. Fundamentos.....	53
I.5.2. Resultados.....	54
I.5.2.1. Prevención.....	54
I.5.2.2. Identificación.....	55
I.6. Menopausia.....	58
I.6.1. Definición.....	58
I.6.2. Endocrinología de la menopausia.....	59
II. OBJETIVOS.....	65
III. MATERIAL Y METODO.....	69
III.1. Población.....	71
III.1.1. Area sanitaria.....	71
III.1.2. Selección de pacientes.....	72
III.1.3. Población estudiada.....	73

III.2. Diseño de investigación.....	74
III.3. Recogida de datos y hoja de recogida.....	74
III.3.1. Datos de la anamnesis.....	75
III.3.2. Datos constitucionales.....	77
III.3.3. Datos de la exploración ginecológica...	78
III.3.4. Datos de la triple toma citológica.....	79
III.3.4.1. Valoración hormonal.....	79
III.3.4.2. Valoración morfológica.....	80
III.3.4.3. Valoración microbiológica.....	80
III.3.5. Datos hematológicos.....	81
III.3.6. Datos hormonales.....	81
III.3.6.1. Obtención de muestra.....	81
III.3.6.2. Método bioquímico.....	82
III.4. Características de la población estudiada.....	83
III.5. Prueba de estimulación.....	90
III.5.1. Estudio de los test positivos.....	90
III.5.1.1. Estudio histológico.....	90
III.5.1.2. Segundo test de estimulación....	94
III.6. Análisis.....	94
III.6.1. Método epidemiológico.....	94
III.6.2. Análisis estadístico.....	95

IV RESULTADOS.....	97
IV.1. Test de gestágenos.....	99
IV.1.1. Datos de la anamnesis.....	100
IV.1.1.1. Variables cuantitativas.....	100
IV.1.1.2. Variables cualitativas.....	103
IV.1.2. Datos constitucionales.....	105
IV.1.3. Datos de la exploración ginecológica....	106
IV.1.4. Datos de la triple toma citológica.....	107
IV.1.5. Datos hematológicos.....	108
IV.1.6. Datos hormonales.....	108
IV.2. Factores de riesgo.....	116
IV.2.1. Modelo estadístico.....	118
IV.3. Análisis de la paciente "test positivo".....	120
IV.3.1. Estudio anatomopatológico.....	121
IV.3.2. Seguimiento.....	122
IV.4. Valoración hormonal de la citología en la postmenopausia.....	123
IV.5. Correlaciones hormonales en la postmenopausia..	130
V DISCUSION.....	141
V.1. El test como método de diagnóstico precoz.....	143
V.1.1. Hormonas y test.....	152
V.1.2. Valoración hormonal citológica y test....	156

V.2. Los gestágenos para la prevención.....	164
VI. CONCLUSIONES.....	169
VII. BIBLIOGRAFIA.....	173

I

I N T R O D U C C I O N

I.1. Cáncer de endometrio

I.1.1. Incidencia

La Importancia del cáncer de endometrio radica en su incidencia, ya que 40.000 casos nuevos ocurren anualmente en EE. UU., frente a 16.000 casos de cáncer de cérvix en el mismo período¹.

En el mundo se calcula que son 150.000 los casos anuales, ocupando el 5º lugar en cuanto al cáncer en la mujer, por detrás del de mama, cérvix, colon-recto y estómago². Parece haber una relación geográfica inversa entre la frecuencia del cáncer de endometrio y el cuello uterino; así, los países en desarrollo tienen una incidencia elevada de cánceres de cérvix y una incidencia reducida de cánceres de endometrio, mientras que en los países muy industrializados de occidente sucede lo contrario. En estos países industrializados, el control del cáncer de cérvix junto con el aumento de las expectativas de vida de las mujeres, han convertido al cáncer de endometrio en la neoplasia maligna más frecuente de la pelvis femenina³.

La incidencia, por tanto, varía de 25/100.000 mujeres en EE. UU. a 3/100.000 mujeres en los países asiáticos². En España la incidencia oscila según las regiones entre 7.5 y 12.5/100.000 mujeres⁴.

I.1.2. Mortalidad

A pesar de la alta incidencia del cáncer de endometrio, la mortalidad es baja, ya que de los 40.000 casos anuales de EE. UU. morirán 4.000, frente a los 11.000 muertes que acarrearán las 16.000 casos anuales de cáncer de cervix¹.

El coeficiente incidencia/mortalidad no es tan bueno en las estadísticas mundiales como en EE.UU., ya que es de 3 ± 0.57 (\pm error estándar), pero es mejor que el de cervix que es de 2.4 ± 0.13 y por supuesto que el de ovario que es de 1.4 ± 0.04 ².

En la baja mortalidad encontrada, interviene el hecho de que el 75-78% de los cánceres se diagnostican en estadio I, que tiene una supervivencia a los 5 años del 83-93%, según estadísticas norteamericanas⁵. A la obtención de esos buenos resultados ayuda, el hecho de que el cáncer de endometrio produzca clínica de sangrado antes de que se disemine⁶.

En España según el INE de 1986 la mortalidad de esta enfermedad entre 1975 y 1979 fue de 2.35/100.000 mujeres, cifra similar a la del cáncer de cervix⁷, existiendo una tendencia a disminuir según un estudio sobre la mortalidad por cáncer de cuerpo uterino entre 1951 y 1983.⁸.

I.1.3. Tendencias

La tendencia del cáncer de endometrio en general es a aumentar en frecuencia. En países con alta incidencia, como EE. UU., aumentó considerablemente entre 1960 y mediados de los años 70, para luego tender a la estabilización; sin embargo, en los países con menos riesgo, ha ido progresivamente aumentando⁴.

I.1.4. Edad

En el 75-80% de las ocasiones, el cáncer de endometrio se presenta en mujeres postmenopáusicas, siendo la edad media de aparición de 61 años⁹, y solo un 5% de los cánceres de endometrio se presentan en mujeres menores de 40 años¹⁰.

I.2. Factores de riesgo del cáncer de endometrio

Entre los factores de riesgo que se asocian al cáncer de endometrio encontramos:

I.2.1. Factores de riesgo epidemiológicos

1.- **Indicadores socioeconómicos.** Algunos estudios han encontrado asociación entre cáncer de endometrio y nivel socioeconómico elevado¹¹; sin embargo, la asociación podría

explicarse por el más fácil acceso al tratamiento sustitutivo hormonal con estrógenos y por la distribución de la obesidad en las diferentes clases sociales.

2.- Factores menstruales.

A.- Diversos estudios revelan hasta una reducción del riesgo del 50% con una menarquia tardía⁴. Koumantaki et al., por cada año que decrece la edad de la menarquia encuentra un riesgo relativo de 1.2 (IC-95%:1.0-1.5)¹².

B.- La amenorrea y la menstruación irregular se considera un factor de riesgo¹, en cuanto que produciría una estimulación estrogénica mantenida sobre el endometrio sin oposición.

C.- La menopausia tardía también es aceptada como un factor de riesgo para el cáncer de endometrio⁹. Koumantaki et al. por cada 5 años de incremento de la edad de menopausia obtiene un RR de 1.5 (IC-95%:1.2-1.9)¹². También se han encontrado diferencias significativas en cuanto al riesgo en grupos formados por mujeres con la menopausia antes de los 50 años, entre los 50 y los 52 y después de los 52 años¹³.

3.- **Embarazo e infertilidad.** La Vecchia et al.¹³ y Rubin et al.¹⁴ demuestran con estudios caso-control que existe una relación significativa entre nuliparidad y cáncer de endometrio. Henderson et al.¹⁵ encuentra un factor de protección (RR:0.12)

para mujeres con 3 partos comparándolo con nulíparas. Briton et al. para descubrir si la infertilidad es factor de riesgo y no solo la nuliparidad, realiza un seguimiento de cerca de 30 años a 2.335 mujeres infértiles de la Clínica Mayo, y no encuentra mayor incidencia en ese grupo de cáncer de endometrio¹⁶.

No se ha encontrado relación entre la edad del primer parto y el cáncer de endometrio y tampoco son consistentes los estudios entre abortos y cáncer⁴.

4.- **Antiestrógenos.** El antiestrógeno como factor de riesgo tiene en la actualidad una gran importancia, ya que el tamoxifén (TMX) se utiliza como tratamiento coadyuvante del cáncer de mama, fundamentalmente en pacientes postmenopáusicas, aunque también tiene sus indicaciones en premenopáusicas. En la práctica la duración de su uso es de 2 años de forma ininterrumpida, pero resultados de su acción sugieren que tiene un efecto citostático, lo que ha dado lugar a iniciar estudios para investigar si los tratamientos de 5 ó más años prolongan el intervalo libre de enfermedad y la supervivencia¹⁷.

Groom et al.¹⁸ en 1975 encuentra que el TMX produce un aumento significativo del E2 circulante en pacientes premenopáusicas. Sherman et al.¹⁹ confirma este aumento del E2 en la fase proliferativa pero sin aumento de la FSH, lo que le hace sospechar en un efecto directo sobre el ovario sin participación de las gonadotropinas hipofisarias. En 1990 Cross et al.²⁰ presenta el caso de una paciente ooforectomizada que tomaba 20

mg/día de TMX y presentó una hiperplasia endometrial con atipias citológicas focal a los 54 años con niveles de E2 normal para su edad, lo cual iba en contra del mecanismo de acción a través de la estimulación ovárica directa.

El TMX es un antiestrógeno con capacidad de ocupar el receptor de estradiol, pero en la postmenopausia, al existir pequeñas cantidades de estradiol disponible se comporta con un efecto estrogénico, como agonista parcial²¹. En la premenopausia se ha observado un aumento de la progesterona con su uso, pero no se ha encontrado los cambios progestacionales esperados, lo que hace pensar en que existen también un efecto antiprogestacional del antiestrógeno.

Neven et al. realiza histeroscopia a 29 pacientes postmenopáusicas asintomáticas tratadas con TMX por cáncer de mama y a 30 que también han padecido un cáncer de mama, pero que no toman antiestrógenos, y encuentra que las pacientes con TMX tienen significativamente más riesgo de presentar pólipos de endometrio (7 frente a 1) y endometrios proliferativos (12 frente a 4)²².

Killackey et al. durante el seguimiento de 200 pacientes con cáncer de mama durante 2 años, encuentra que de las 100 pacientes que siguieron tratamiento con TMX, 3 presentaron un cáncer de endometrio, y en el grupo no tratado no hubo ningún caso. Si tenemos en cuenta que la incidencia en EE. UU. del cáncer de endometrio es de 25/100.000, las expectativas de incidencia en

el grupo de 100 mujeres sería de 0.05, lo que lleva a los autores a pensar en una asociación²³.

Finalmente Fornander et al. en un estudio sobre 1.846 pacientes postmenopáusicas tratadas de cáncer de mama y seguidas durante 4.5 años de media, encuentra más incidencia de cáncer de endometrio en el grupo no tratado, siendo esta diferencia estadísticamente significativa cuando el tratamiento duró más de 2 años²⁴.

5.- **Contraceptivos orales.** Henderson et al.¹⁵ en un estudio caso-control sobre 127 pacientes con cáncer de endometrio encuentra que los anticonceptivos orales (AO) combinados protegen de dicha enfermedad, excepto si la paciente tiene más de 3 hijos o pesa más de 170 libras (77 kg).

El "Centers for Disease Control (CDC) de Atlanta, USA, en un estudio multicéntrico sobre 433 casos de cáncer de endometrio y 3191 controles, encuentra que el uso de AO combinados durante más de 12 meses protege con un riesgo relativo de 0.6(95%IC:0.3-0.9), y además el efecto protector persiste más de 15 años²⁵. En ese mismo estudio se demuestra que la protección afecta a los 3 tipos más importantes de cáncer de endometrio: adenocarcinoma, adenoacantoma y adenoescamoso, existiendo solo pequeñas diferencias en cuanto a la fórmula del AO utilizado.

Todavía es limitado el número de mujeres de 60 ó más años que han usado AO, por lo que no disponemos de la información

sobre la protección para grandes períodos con relación al tiempo de exposición²⁶. Con los datos del CDC se puede calcular que se previenen cada año en EE. UU. unos 2.000 casos de cáncer de endometrio con el uso de AO combinados.

Según Rubin et al.¹⁴ no solamente reduce el riesgo de cáncer de endometrio (en un 60% según el autor), sino que su uso durante más de 12 meses va a prevenir, posteriormente, durante la utilización de tratamiento estrogénico sustitutivo, la aparición de este cáncer.

Aunque el efecto del AO combinado está aceptado mundialmente como factor de protección^{1,3,12}, el AO secuencial podría comportarse como factor de riesgo. Henderson et al.¹⁵ en su estudio caso-control encuentra un RR de 4.60 ($p < 0.01$) si se usa durante más de 2 años; sin embargo, otros estudios no han podido demostrarlo²⁵.

6.- **Dieta.** Es evidente que los factores nutricionales intervienen en el sistema endocrino, ya que encontramos casos de amenorrea y fallo de la ovulación tanto en las pacientes muy obesas como muy delgadas. Hershcore et al.²⁷, opina que manipulando la dieta se puede modificar la producción de estrógenos endógenos al controlar la obesidad, y Gusberg especula con la posibilidad de que la dieta rica en grasa de los países occidentales pueda estar implicada en las diferencias geográficas de la incidencia de este cáncer¹¹.

En un estudio caso-control realizado en Italia por La Vecchia et al.²⁸ sobre 206 pacientes con cáncer de endometrio y 206 controles (pacientes de consultas diferentes a las ginecológicas), tras responder a preguntas sobre el consumo de alimentos mediante tres escalas: bajo consumo, intermedio o alto, llega a demostrar que las pacientes con cáncer de endometrio consumen significativamente más mantequilla, aceite y margarina, pero menos fruta y verdura que el grupo control.

7.- **Historia médica.** La diabetes y la hipertensión se han asociado al cáncer de endometrio. Parazzini et al.²⁹ encuentran un RR de 2.7 (IC:1.9-3.8) para una historia de diabetes en un estudio grupo-control entre 528 casos de cáncer de endometrio y 1.626 controles. Schwartz et al.³⁰ halla 28% de casos frente a 12% de controles ($p < 0.003$). Una explicación para esta asociación se ha intentado encontrar en el hecho de que los niveles de estrona en sangre periférica para la mujer diabética es superior al de la mujer normal de la misma edad³¹.

Rubin et al.¹⁴ en un estudio caso-control entre 196 casos y 986 controles, aplicando regresión logística univariante, encuentra un RR para la hipertensión de 1.7 (1.2-2.3). Schwartz et al.³⁰ encuentra un 40% de casos de cáncer e hipertensión frente a 31% de los controles ($p < 0.0001$). También Parazzini et al. descubre un RR de 1.5 (IC:1.2-2.0) para el cáncer de endometrio en la hipertensa. Disaia⁹, aunque reconoce que un 25% de las pacientes con cáncer de endometrio presentan hipertensión, no considera que esta enfermedad sea, por si misma, un factor de

riesgo significativo, ya que la hipertensión se presenta asociada a esa edad y a la obesidad.

8.- **Tabaco.** Paganini et al³² en un estudio sobre 5.160 mujeres no histerectomizadas seguidas durante 23.786 años-mujer, encuentra un factor de protección con RR 0.38 ($p < 0.005$) en las mujeres fumadoras frente a las no fumadoras para el cáncer de endometrio.

Franks et al.³³ en un estudio caso-control con 79 mujeres con cáncer y 416 controles encuentran que las pacientes que fuman después de la menopausia tienen un 50% de reducción del riesgo de cánceres de endometrio frente a las no fumadoras. Baron et al.³⁴, también encuentra un RR de 0.57 (IC:0.37-0.86). Koumantaki¹², encuentra protección del tabaco al cáncer de endometrio solo en mujeres postmenopáusicas.

Estos hallazgos concuerdan con un aumento, inducido por el cigarrillo, del metabolismo de los estrógenos, y aunque un estudio comparativo de niveles de estrógenos en sangre no encuentra diferencias significativas en cuanto a E1 y E2³⁵, los fumadores tienen menos excreción urinaria de estrógenos, tanto de E1 como de E2 según un estudio sobre fumadoras premenopáusicas³⁶.

Una investigación "in vitro" sobre cultivos de células granulosas con componentes del humo del cigarrillo, demuestra que la nicotina y la anabasina producen una inhibición de la

conversión de androstendiona en estrogénos por la enzima aromatasa³⁷, es posible que el humo de los cigarrillos también inhiba la aromatasa de otros tejidos como el adiposo, lo cual explicaría el descenso en el riesgo de cáncer.

9.-**Obesidad.**- La obesidad junto con el tratamiento hormonal sustitutivo sin gestágenos constituye los dos factores mayoritariamente aceptados por los autores^{1,6,9,13,28}.

Son múltiples los estudios de tipo caso-control realizados que demuestran asociación significativa entre obesidad y cáncer de endometrio (tabla I. I.).

TABLA I. I.

Selección de estudios epidemiológicos que encuentran asociación entre cáncer de endometrio y obesidad

Mcdonald et al. 1977 ³⁸	n=145	RR: 3.5(IC:2.2-5.3), para sobrepeso de más del 30%
Jelovsek et al. 1980 ³⁹	n=431	23% de casos vs 9% de controles pesan más de 90kg (p<0.001)
Kelsey et al. 1982 ⁴⁰	n=167	RR: 2.3 para ≥75kg vs a 57kg
Henderson et al. 1983 ¹⁵	n=127	RR: 17.7 ≥85.5kg vs 58.5kg (p<0.001)
Schwartz et al. 1985 ³⁰	n=109	39% vs 19% ≥85kg (p<0.01)
Lawrence et al. 1985 ⁴¹	n=310	RR: 11.6 para ≥81.5kg vs 68kg
Ewertz et al. 1988 ⁴²	n=149	RR: 2.6(IC:1.3-4.7), I.Q. ≥28 vs <22
Rubin et al. 1990 ¹⁴	n=906	RR: 2.8(IC:1.8-4.1), I.Q. ≥27.5 vs <22.5
La Vecchia et al. 1991 ⁴³	n=562	RR: 3.4, I.Q. ≥28.6 vs <21.1

n= número de caso

RR= riesgo relativo

IC= intervalo de confianza

I.Q.= índice de quetelet (Kg/m²)

En un amplio estudio prospectivo sobre causas de muerte en relación con el peso se encuentra, que las obesas mueren más por cáncer de endometrio que las no obesas⁴⁴.

La asociación significativa no solo ocurre en pacientes postmenopáusicas, sino también en jóvenes, ya que Jeffery et al.⁴⁵ encuentra que más del 50% de los cánceres de endometrio de pacientes de menos de 45 años son obesas (más del 20% del peso ideal), y Farhi et al.¹⁰ de 10 pacientes con este tipo de neoplasia menores de 25 años, 7 fueron obesas.

Los andrógenos y especialmente la androstendiona, secretada fundamentalmente por las suprarrenales, son aromatizadas a estrógenos en tejidos extraglandulares como grasa, piel hígado, cerebro etc.⁴⁶. La formación de estrógenos en el tejido adiposo humano no proviene primariamente del adiposito, sino del estroma⁴⁷.

En la obesidad se produce:

A.- Un aumento en la aromatización o conversión periférica de androstendiona a E1^{27,48}, existiendo trabajos que demuestran correlación positiva entre peso o porcentaje de peso ideal y E1^{49,50,51}. Además, el E1 en la postmenopausia se convierte en un 30% en E2 según Longcope⁵², lo cual explica que se hayan encontrado correlaciones positivas entre peso o porcentaje de peso ideal y E2^{49,50,53}.

B.- Se ha demostrado que la capacidad de fijación de la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) esta disminuida cuando existe exceso de peso, tanto en pacientes normales como con cáncer^{3,48,54,55}, y esto determina un aumento del porcentaje de E2 libre.

C.-Por último, Siiteri opina que en la obesidad existe un aumento de la producción de androstendiona⁴⁸.

El aumento de la producción suprarrenal de androstendiona, la mayor conversión a estrógenos y el mayor porcentaje en estado biológicamente activo, va a determinar un estímulo estrogénico mantenido sin mecanismo de "feed back" hipotálamo-hipofisario y sin oposición por parte de la progesterona, al no haber ovulaciones.

10.- **Tratamiento hormonal sustitutivo sin gestágenos.** El tratamiento estrogénico en la postmenopáusica no solamente mejora la calidad de vida, sino que prolonga la cantidad de tiempo que una mujer vive después de la menopausia, al disminuir el riesgo de infarto y de ictus^{56,57,58}.

El beneficio del tratamiento con estrógenos en la menopausia sin gestágenos, se vió reducido cuando Quint et al.⁵⁹ en 1975 comunicaba una asociación entre el tratamiento y el cáncer de endometrio. A partir de ese trabajo, otros muchos le han seguido (Tabla I. II.), y como podemos ver los resultados varían en cuanto al valor de esa asociación entre 1.4 y 20 veces más riesgo para las usuarias frente a la población normal. Estas diferencias se explican por los diferentes criterios utilizados para diagnosticar el cáncer de endometrio y también por los métodos empleados a la hora de seleccionar el grupo estudio. La importancia de la forma de seleccionar el grupo estudio lo pone de manifiesto Antunes et al⁶⁰, que encuentra un RR de 5.5

(IC:2.3-12.9) cuando utiliza de grupo control a pacientes no ginecológicas, mientras que el RR baja a 2.4 (IC:1.5-13.7), cuando utiliza a pacientes de las consultas de ginecología.

TABLA I. II.

Selección de estudios epidemiológicos que encuentran asociación entre uso de estrógenos sustitutivos sin gestágenos y cáncer de endometrio

Quint, et al.	1975 ⁵⁹	n=291	RR: 1.8
Mcdonald et al.	1977 ³⁸	n=145	RR: 2.3 (IC:1.4-3.6)
Antunes et al.	1979 ⁶⁰	n=451	RR: 6.0 (IC:3.7-9.7)
Jick et al.	1979 ⁶¹	n=67	RR: 20.0
Jelovsek et al.	1980 ³⁹	n=431	RR: 2.4 (IC:1.4-3.9)
Shapiro et al.	1980 ⁶²	n=425	RR: 3.5 (IC:2.6-4.7)
La Vecchia et al.	1982 ¹³	n=173	RR: 2.3 (IC:1.5-3.6)
Kelsey et al.	1982 ⁴⁰	n=167	RR: 1.6 (IC:1.3-2.0) para 5 años de uso
Ewertz et al.	1988 ⁴²	n=149	RR: 4.7 (IC:2.9-7.7)
Paganini et al.	1989 ³²	estudio cohorte	RR: 10.0 (p<0.0001) (23.786 personas-año)
Persson et al.	1989 ⁶³	estudio cohorte	RR: 1.4 (IC:1.1-1.9) (133.373 personas-año)

n= número de caso

IC: intervalo de confianza

RR: riesgo relativo

Hemos incluido en la tabla I. II. dos estudios cohorte, concretamente el de Persson et al.⁶³, que realizan un estudio prospectivo con pacientes que utilizaron estrógenos sustitutivos sin gestágenos, basándose en los datos obtenidos de las recetas de todas las farmacias de una determinada región geográfica de Suecia. Un total de 23.244 mujeres de más de 35 años que habían recibido estrógenos entre 1977 y 1980 fueron seguidas durante 5.7 años. las características de la cohorte se consiguió a partir de una muestra de 735 pacientes que respondieron un cuestionario por correo, y la incidencia de cáncer de endometrio de los servicios de anatomía patológica, oncología y del registro regional de tumores. El RR que se encontró en este trabajo fue de 1.4 (1.1-1.9) y un RR de 1.8 (IC:1.1-3.2) si la duración es mayor de 6 años. Se ha comprobado además, que el riesgo aumenta con la duración del uso, ya que Antunes et al.⁶⁰, encuentra un RR cuando se utilizó de 1 a 5 años de 2.9 (IC:1.3-6.7), pero si, se usó más de 5 años el RR asciende a 15 (IC:4.9-45). Para Paganini et al.³², las mujeres que usan estrógenos tienen 10 veces más riesgo, pero si se usó durante 15 años o más, el riesgo pasa a ser 20 veces superior a las mujeres que no lo utilizaron.

No solamente se acepta que el uso de estrógenos aumenta el riesgo durante su utilización, sino que este riesgo persiste después de suspenderlo, al menos durante 10 años⁶². Paganini et al.³² encuentra un RR a los 15 años de terminar su uso del 5.8 (2.0-17).

El riesgo aumentado ocurre no solo para estadios localizados, sino también para extrauterinos (III y IV), con un RR de 3.1 (IC:1.5-6.4)⁶² a 4.0 (1.0-22)⁶⁰, aunque por otra parte, las pacientes que han utilizado tratamiento hormonal sustitutivo tienen cánceres mejor diferenciadas¹³.

Para prevenir el efecto del tratamiento estrogénico sustitutivo Gambrell⁶⁴, comenzó a utilizar en el año 1972 los progestágenos. Este autor encuentra en 2.560 pacientes-años de observación de usuarias de estrógenos sin progestágenos una incidencia por 100.000 mujeres/año de cáncer de endometrio de 390.0, mientras que en 16.327 pacientes-años de observación de usuarias de estrógenos con progestágenos encuentra una media de 49.0 x 100.000 mujeres, siendo la diferencia significativa entre ambas ($p < 0.0006$).

Gambrell llega a encontrar que en 4.480 pacientes-años de observación de no usuarias de hormonas, tienen una incidencia de cáncer de endometrio de 245.5 x 100.000, siendo superior a la incidencia de las usuarias de estro-progestágenos ($p < 0.004$). Esto indicaría que la progesterona no solo hace desaparecer el riesgo aumentado por el uso de estrógenos, sino que incluso disminuye el riesgo de cáncer por debajo de la incidencia de la población general. Incluso, el autor considera que después de 9 ó 10 años de uso del tratamiento sustitutivo estro-progestágeno, se detecta una disminución del cáncer de mama⁶⁵.

En el estudio cohorte de Persson et al.⁶³, sobre 23.244 mujeres mayores de 35 años encuentran un RR de 1.4 (1.1-1.9) para el uso de estrógenos solos, pero este riesgo desaparece cuando se utilizan estrógenos más progestágenos con un RR de 0.9 (0.4-2.0), aunque no previene todos los casos de neoplasia de endometrio en las mujeres tratadas con estrógenos.

En EE. UU. La forma más frecuente de administrar el tratamiento hormonal sustitutivo ha sido la utilización de estrógenos del 1 al 25 de cada mes y añadirle gestágenos del 13 ó 16 al día 25. En Europa, y sobre todo en Inglaterra se ha utilizado el estrógeno todos los días del mes y el gestágeno los primeros 10-12 días de cada mes⁶⁶.

King et al.⁶⁷, descubre como la administración de diferentes tipos de gestágenos durante 6 días consecutivos, produce modificaciones morfológicas y bioquímicas sobre el endometrio de pacientes postmenopáusicas tratadas con estrógenos. Los cambios bioquímicos propios del endometrio secretor de la premenopáusica como la disminución de la síntesis de DNA, la disminución de receptores nucleares de estradiol y el aumento de niveles enzimáticos como estradiol deshidrogenasa e isitric deshidrogenasa, se lograron con la administración de 2.5-5 mg/día por 6 días de acetato de medroxiprogesterona (MPA). Para conseguir los cambios histológicos secretores y ultraestructurales típicos del endometrio secretor como: migración subnuclear de los gránulos de glucógeno, desarrollo de

mitocondrias gigantes y formación del sistema canalicular nucleolar, se necesita 10 ó más miligramos de MPA durante 6 día.

Los mismos autores en otro trabajo, observaron el efecto del gestágeno MPA sobre la bioquímica y la morfología del endometrio estimulado por los estrógenos de la mujer postmenopáusica, y llegan a la conclusión que 10 mg durante 7 días es insuficiente para proteger a la paciente de la hiperplasia y el cáncer⁶⁸.

Cinco años antes de los descubrimientos descritos sobre el efecto de los gestágenos, el propio grupo de científicos, a través de las observaciones morfológicas y bioquímicas, habían llegado a la conclusión de que en la protección del gestágeno al endometrio tiene más importancia el tiempo de utilización que la dosis⁶⁹. Thom et al.⁷⁰, llegó a la misma conclusión tras una observación clínica, concretamente encontró un 7-15% de hiperplasias al realizar legrado a pacientes con tratamiento estrogénico, pero si le añadía un gestágeno durante 5-10 días la incidencia que obtenía era del 2%, siendo del 0% en más de 200 pacientes durante 4 años de seguimiento si empleaba el mismo gestágeno, pero durante 13 días por ciclo. Actualmente existe una tendencia a utilizarlo durante 12 días al mes en los tratamientos sustitutivos⁶⁶.

La importancia de la dosis y la duración de la administración del gestágeno radica, al menos en parte, en que el efecto beneficioso de los estrógenos sobre los lípidos se reduce al añadirle el gestágeno⁶⁶. Hirvonen et al.⁷¹ observó como

los estrógenos disminuyen los niveles de colesterol total, de LDL-colesterol y aumenta el HDL-colesterol, pero si añadimos acetato de noretisterona o norgestrel disminuye el HDL-colesterol, al menos en un 20%, y por tanto su efecto protector. Si en lugar de esos gestágenos añadimos MPA el HDL no disminuye significativamente⁷¹.

Junto con una disminución en el beneficio de los niveles lipídicos, al usar un progestágeno para proteger el endometrio de la sobreestimulación estrogénica, se produce sangrado periódico en el 85% de las pacientes frente al 25% si solo se utiliza el estrógeno⁶⁶. El sangrado es un frecuente motivo para suspender el tratamiento, por esta razón se están realizando estudios en los cuales a la paciente se le administra el estrógeno y el progestágeno juntos y diariamente. No es necesario estimular el endometrio con estrógenos solos, transformarlo en secretor con un gestágeno y luego desprenderlo como en un ciclo menstrual normal, ni para proteger a ese endometrio, ni para un buen tratamiento sustitutivo.

En el régimen continuo se utilizan pequeñas dosis de progestágenos, produciéndose sangrados irregulares en los primeros meses, pero a partir del cuarto mes de uso casi todas las mujeres dejan de sangrar, quedando un 5-15% a los 8-12 meses que sangraran escasamente^{72,73}.

En cuanto al efecto sobre los lípidos Hargrove et al.⁷⁴, encuentra que utilizando progesterona natural de forma continua

añadido al estrógeno, se produce una disminución del colesterol total y un aumento del HDL⁷⁴. A pesar de estos resultados Whitehead et al.⁶⁶ en una reciente revisión sobre el uso de la progesterona, aconseja que se tenga precaución en la utilización del régimen continuo estro-progestágeno hasta que se tengan más datos sobre el efecto en los lípidos, hueso y endometrio.

I.2.2. Hiperplasia endometrial

Entendemos por hiperplasia endometrial un crecimiento anómalo del volumen del endometrio que afecta tanto a las estructuras epiteliales como a la estroma y que se acompaña de diversos grados de desorden arquitectural, de la estratificación celular y de atipias celulares⁴⁶.

Para Ferenczy et al.⁷⁵, la hiperplasia endometrial representa clínica y morfológicamente un espectro de cambios que son intermedios entre la proliferación cíclica y el carcinoma de endometrio.

Existe confusión en la nomenclatura de esta patología; así, Disaia⁷⁶ encuentra como términos sinónimos: hiperplasia simple, hiperplasia glandular, hiperplasia glandular quística e hiperplasia endometrial.

Vamos a describir las características anatomopatológicas de los diferentes tipos de hiperplasia y su valor como lesión precancerosa.

I.2.2.1. Hiperplasia simple y quística.

A simple vista el endometrio aparece grueso, esponjoso como el aspecto del queso suizo. El cuadro histológico (Tabla I. III.) se caracteriza por la aparición de glándulas en distintos grados de quistificación. La dilatación quística glandular sería debido a períodos de proliferación del estroma que ocasionan obstrucción glandular, impidiendo su drenaje hacia la cavidad endometrial.

Tabla I. III.

Características histológicas de la hiperplasia simple y quística⁷⁷

Modificaciones glandulares

Regulares

Simétricas

Numerosas ectasias vasculares

Amontonamiento glandular y pseudoestratificación

Núcleos grandes e hiper cromáticos

Cromocentros gruesos y nucléolos

Mitosis en fase activa

Aumento celularidad estroma

I.2.2.2. Hiperplasia adenomatosa.

Macroscopicamente el endometrio es de color amarillo y muy grueso. Histológicamente (Tabla I. IV.) se produce una alteración de la arquitectura glandular con aparición de neoglándulas y papilas interglandulares, también se va ha producir alteraciones citológicas discretas con tendencia a la estratificación y desorientación celular y por último, frecuentes procesos de metaplasia.⁷⁷.

Tabla I. IV.

Características histológicas de la hiperplasia adenomatosa⁷⁷

Proliferaciones glandulares arracimadas

Papilas glandulares irregulares

Elementos glandulares sin atipias

Grupos de células espumosas

Posible metaplasia escamosa

Escasa interposición estromática

I.2.2.3. Hiperplasia atípica.

Representa la máxima alteración del endometrio con marcado carácter hiperplásico y polipoide, con multiplicación glandular, gran actividad proliferativa del epitelio y evidentes alteraciones citológicas⁷⁷ (Tabla I. V.). Según el grado de atipia algunos patólogos distinguen una forma leve, moderada y severa o carcinoma "in situ", cuya imagen es similar al adenocarcinoma endometrial, pero sin invasión de la estroma. La semejanza es tal, que se hace difícil para los patólogos distinguir a través del material obtenido de un legrado entre hiperplasia atípica, carcinoma "in situ" y carcinoma bien diferenciado⁷⁸.

Tabla I. V.

Características histológicas de la hiperplasia atípica⁷⁷

Tubos glandulares polimorfos e irregulares

Ramificaciones múltiples

Agrupamientos adenomatosos

Marcada proliferación epitelial

Gran riqueza celular

Frecuente metaplasia escamosa

Atipias celulares

Núcleos grandes, cromatina irregular

Nucléolos rodeados por zonas claras

Posibles mitosis atípicas

Es conocido desde antiguo, que las mujeres con hiperplasia endometrial presentan ciclos anovulatorios y su endometrio está sometido a la estimulación mantenida de los estrógenos sin posterior acción protectora de la progesterona^{75,76}. Thom et al.⁷⁰ encuentra al hacer biopsia a 850 pacientes con tratamiento estrogénico sustitutivo a bajas dosis un 7% de hiperplasia, y en 300 pacientes con altas dosis de estrógenos halla un 15%, pero si añade un progestágeno solo encuentra un 0-2% de hiperplasias (según duración del gestágeno por ciclo).

En el desarrollo de la hiperplasia existe una fase precoz que se realizará según Ferenczy et al.⁷⁵, sobre células sensibles al estradiol, pero paralelamente a la aparición de las transformaciones en la arquitectura y la atipia citológica, aparecerán células relativamente insensibles al estradiol. Estas células serían presumiblemente susceptibles a la transformación maligna.

Chamlan et al.⁷⁹ realizó un seguimiento de 97 pacientes menores de 36 años diagnosticados de hiperplasia adenomatosa o atípica y encontró a un 25% encuadrables dentro del síndrome de Stein-Leventhal, un 38% presentaron alteraciones menstruales en su historia y la fertilidad fue baja, ya que solo el 21% tendrían un embarazo a término. Estos datos nos están indicando un fallo en la ovulación de este grupo de pacientes. Durante el seguimiento de 1 a 14 años, el 14% (14 pacientes) progresaron a adenocarcinoma de endometrio y al 41% a los 16 años se le había practicado una histerectomía.

Disaia no considera a la hiperplasia simple y quística como lesión precancerosa⁷⁶. Sherman et al.⁸⁰ realiza un estudio retrospectivo sobre 235 pacientes con cáncer de endometrio y encuentra que el 72.3% había tenido antecedentes de hiperplasia adenomatosa o atípica y solo el 3% hiperplasia quística frente a un 17.4% de endometriosis proliferativos. Pettersson et al.⁸¹ en un estudio caso-control con 254 pacientes consecutivos con cáncer, encuentra que el antecedente de legrado presenta un RR de 2.5 (IC:1.4-4.5), pero además, frente a 12 casos y 8 controles de hiperplasia quística hubo 12 casos y ningún control de hiperplasia adenomatosa, precediendo al diagnóstico de cáncer en 4.5 años de promedio. Esto avala la tesis de que la hiperplasia adenomatosa es una lesión precancerosa pero no la hiperplasia quística.

La presencia de pólipos endometriales determina un RR de 3.4 (IC:1.3-9.3),⁸¹ a diferencia de los pólipos endocervicales donde Aubert et al.⁸², no encuentra "per se" una relación o una predisposición.

Un seguimiento de 2 a 18 años sobre 113 hiperplasias adenomatosas y 91 atípicas sin tratamiento, encuentra una media de evolución a cáncer de endometrio del 37.7%, siendo del 22.1% para adenomatosas y el 57.1% para atípicas. De 52 pacientes seguidos con hiperplasia simple y quística solo 5 (9.6%) desarrolló cáncer. Los autores concluyen excluyendo a la hiperplasia quística como lesión precursora⁸⁰. Para Gusberg, la

hiperplasia adenomatosa presenta un riesgo del 30% acumulado en 10 años sobre los controles, de presentar un cáncer⁴⁵.

Kurman et al.⁸³ en 1985 publicó un estudio retrospectivo sobre 170 pacientes a las que se les practicó legrado uterino entre 1940 y 1970 , y tras un seguimiento sin tratamiento, encuentra que la hiperplasia simple evoluciona a cáncer en 1% (1 de 93), la adenomatosa en 3% (1 de 29) y la atípica en un 23% (11 de 48).

El verdadero valor pronóstico se encuentra en la presencia o ausencia de atipias; así, en el mismo estudio de Kurman comentado anteriormente, se encuentra que la presencia de atipias determina que el 23% evoluciona a cáncer (11 de 48), frente a solo el 1.6% sin atipias (2 de 122)⁸³. Esto explica la aparición de la clasificación de la "Unión Internacional Contra el Cáncer", utilizada por González Ramos, que distingue una hiperplasia I y II; en la II considera no solo la presencia de una atipia arquitectural, sino también citológica⁸⁴.

En un seguimiento de 85 pacientes con hiperplasia endometrial tratados con MPA oral, el 80% responden si no existen atipias, pero solo el 25% lo hacen en presencia de atipia. Ninguna de las 65 pacientes sin atipias desarrolló un cáncer en los 7 años de seguimiento posterior y 5 de las 20 con atipias lo desarrollaron entre los 2 y los 7 años del tratamiento⁸⁵.

I.2.2.4. Tratamiento.

El tratamiento médico habitual para revertir la hiperplasia a endometrio normal es la progesterona y sus derivados¹, aunque también se puede utilizar inductores de la ovulación como el Citrato de Clomifeno y se investiga con otros productos con efecto antiestrogénico como el Danazol con buenos resultados preliminares⁸⁶.

El gestágeno , no solo se utiliza para tratar la hiperplasia, sino que se emplea para prevenirla cuando se asocia a un estrógeno en el tratamiento hormonal sustitutivo. Thom et al.⁷⁰, no encuentra hiperplasias en más de 200 pacientes seguidas durante 4 años, si asocia gestágenos durante 13 días de cada mes a los estrógenos, mientras que si no los emplea, encuentra de 7 al 15% de hiperplasias quísticas dependiendo de la dosis de estrógenos utilizados.

Aunque los progestágenos son eficaces en el 98% de los casos de hiperplasia, es necesario una biopsia que confirme la curación⁶⁴, y ante una mala respuesta al tratamiento médico de la hiperplasia con atipias se tiende a realizar histerectomía^{76,85}.

I.2.3. Valoración hormonal de la citología vaginal

La menopausia consiste en la ausencia de sangrado menstrual por el cese de la función cíclica ovárica, causando una deficiencia estrogénica. La maduración del epitelio escamoso del

aparato genital, que es hormonodependiente, se va a ver parcialmente detenida⁸⁷.

Durante el período reproductivo las hormonas esteroideas ováricas van a actuar sobre el epitelio escamoso del cérvix y sobre todo de la vagina. Esto es así, hasta el punto de existir un índice llamado índice de maduración (I.M.), que se utiliza para valorar el estado hormonal de la mujer⁸⁸. El índice de maduración cuantifica porcentualmente los tres tipos principales de células exfoliativas por el epitelio plano poliestratificado de la pared vaginal lateral. El porcentaje de células parabasales se coloca en el lado derecho de la fórmula, el de células intermedias en el centro y el de células superficiales en el lado izquierdo.

En la postmenopausia se presenta normalmente dos tipos de índices de maduración: con predominio de células intermedias o con predominio de células parabasales. Cuando predominan las células intermedias la paciente suele encontrarse asintomática, pero si predominan las células parabasales, es frecuente la aparición de inflamaciones e infecciones características de la vaginitis senil⁸⁹. Cuando predominan las células intermedias, pueden existir algunas células superficiales.

Se puede encontrar un I.M. atrófico a los pocos meses de una última regla, o por el contrario, se puede mantener un predominio de células intermedias toda la vida. Cuando se realiza una castración, no necesariamente se produce una atrofia del

epitelio. Esto sugiere que otras fuentes de hormonas, como la corteza suprarrenal, influyen sobre el epitelio^{88,90}.

No se ha encontrado una relación entre la maduración del epitelio vaginal y de la cavidad oral, ya que pacientes postmenopáusicas presentan altos porcentajes de células superficiales en el epitelio oral, lo que hace pensar en la influencia de factores no hormonales⁹¹; sin embargo, existe una estrecha relación entre la maduración del epitelio vaginal y la maduración de las células obtenidas del sedimento urinario, De Waard et al⁹², encuentra una asociación negativa entre porcentaje de células superficiales del sedimento y la edad y una asociación positiva con el sobrepeso. Este autor no encuentra diferencias en los porcentajes de células superficiales entre pacientes castradas y postmenopáusicas naturales y, al administrar corticoides a postmenopáusicas se produce un descenso del porcentaje de células superficiales^{92,93}, lo que demuestra una influencia suprarrenal y no ovárica sobre el I.M.

James et al.⁹⁴, no encuentra una asociación significativa entre los niveles en plasma de estrógenos y el porcentaje de células superficiales en el I.M. de la citología vaginal en postmenopáusicas; sin embargo, Badawy et al.⁵³ aunque no encuentra esa relación con el E1, si la encuentra con el E2, incluso encuentra una asociación entre los efectos estrogénicos de la vagina y del endometrio⁵³.

Baron et al.⁹⁵ encuentra mayor porcentaje de células intermedias con respecto a parabasales en pacientes postmenopáusicas obesas y en postmenopáusicas fumadoras. En obesas se explica porque poseen mayores niveles de E1^{49,50,51}, e incluso algunos opinan que también de E2^{49,50,53}; o al menos, existe una mayor proporción de estrógenos libres, porque la capacidad de la globulina fijadora de hormonas sexuales esta disminuida^{3,48,54,55}. En postmenopáusicas fumadoras se esperaría un mayor porcentaje de células parabasales por el efecto antiestrogénico demostrado del tabaco^{36,37}. La explicación se puede encontrar en que a la vez que tienen un efecto antiestrogénico, tiene un efecto estimulante sobre las hormonas adrenales androgénicas (androstendiona y testosterona)³⁵, que podría ser los causantes del aumento de células intermedias.

En 1975 McLennan et al.⁹⁶, encuentran tras revisar 1.000 citologías de pacientes postmenopáusicas, que el 27.6% presentan células superficiales y en 1% de los casos en un porcentaje superior al 10% con respecto a parabasales e intermedias. Este autor propone que las pacientes que no toman estrógenos y presentan estos porcentajes de células superficiales sean vigilados. Efstratiades et al.⁹⁷ en 1980, al comparar 167 citologías de pacientes postmenopáusicas con cáncer de endometrio con 597 citologías de postmenopáusicas sanas, encuentra significativamente mayor porcentaje de pacientes con más de 20% de células superficiales en el grupo del cáncer de endometrio que en el control. Cassano et al.⁹⁸ repite un estudio de caso control

y encuentra que la presencia de células superficiales determina más riesgo de cáncer genital (endometrio y cérvix).

Grönroos et al.⁹⁹, tras un seguimiento de 10 años de un grupo de 300 pacientes postmenopáusicas con IM de predominio atrófico y otro grupo de 207 pacientes con un 1% de células superficiales o con citolisis, encuentra un riesgo de cáncer de endometrio 5 veces mayor en el grupo con células superficiales frente al de predominio atrófico (3.6% vs 0.7% p<0.05).

I.3. Métodos de investigación del cáncer y sus precursores

I.3.1. Métodos citológicos.

A.- Extrauterinos. Vuopala¹⁰⁰, tras revisar 7 trabajos con un total de 454 cánceres, encuentra que la aspiración endocervical obtiene células del cuerpo uterino suficientes para llegar a un diagnóstico exacto en el 72.9% de los casos de cáncer endometrial. Este mismo autor tras revisar 12 artículos con un total de 1.433 cánceres encuentra que la triple toma citológica (endocérvix, exocérvix y vagina), solo alcanza el 42.2% de exactitud diagnóstica para el cáncer endometrial.

Borrego et al.¹⁰¹ de un total de 241 hiperplasias simples y quísticas, llega a diagnosticar el 24% como sospechosas o positivas utilizando la triple toma, mientras que si se trata de hiperplasias adenomatosas alcanza el 33% (12 de 37).

La exfoliación de células endometriales no ocurre de forma continua como en el cérvix, sino que tiene lugar durante la menstruación y en los días posteriores. Esto es así, hasta el punto de que la presencia de células endometriales, aunque sean normales, en la segunda fase del ciclo o en la postmenopausia debe ser investigado. Ng et al.¹⁰², tras realizar legrado fraccionado o histerectomía en 453 pacientes premenopáusicas con células endometriales normales en la segunda fase del ciclo encuentra un 2% de cánceres, un 4.9% de hiperplasias y un 21.6% de pólipos endometriales. Al tomar la misma actitud ante la presencia de células endometriales normales en las citologías vaginales de 243 pacientes postmenopáusicas encuentra un 5.7% de adenocarcinomas, un 13.2% de hiperplasias endometriales y un 35.4% de pólipos adenomatosos.

El valor diagnóstico de la triple toma citológica depende de la cantidad y calidad de las células exfoliadas, y ya hemos visto que la exfoliación no es continua. Además, los tumores bien diferenciados (G1) presentan más adhesividad entre sus células que los mal diferenciados e incluso el tipo histológico influye, ya que el adenocarcinoma exfolia menos que el adenoescamoso. Otros factores como la extensión de la lesión, la presencia de inflamación etc., también van a influir en las posibilidades diagnósticas de esta técnica¹⁰⁰.

Un factor primordial es la dificultad de interpretación por degeneración de las células en su recorrido desde la cavidad al cuello, por la dilución del material y por una mayor sutileza en

la morfología citológica del adenocarcinoma de endometrio con relación al escamoso de cérvix¹⁰³.

B.- Intrauterinos. Con los métodos intrauterinos obtenemos células de forma directa en gran cantidad y con buen estado de conservación. Son muchas las técnicas utilizadas y a partir de las originales han surgido muchas variantes. Vamos a revisar algunas de ellas:

La **aspiración endometrial** consiste en la introducción en la cavidad endometrial de una cánula de metal o de plástico de 2 a 3 mm de diámetro, y el contenido de la cavidad, que es aspirado dentro de una jeringa conectada a la cánula, es posteriormente extendido sobre un porta para ser teñido. Vuopala¹⁰⁰ encuentra, tras una revisión de 10 trabajos con un total de 12.480 pacientes y 331 cánceres de endometrio, una sensibilidad de la técnica del 88.5% para el cáncer.

Otra técnica utilizada en la recogida de células endometriales es el **lavado de la cavidad** con suero fisiológico y posterior aspiración del líquido. Se utilizan aparatos como el de Gravlee, que permite obtener el suero tras el lavado, y este suero podrá ser centrifugado o filtrado a través de membranas porosas especiales llamados filtros millipore y en cualquier caso se puede aprovechar los pequeños fragmentos de endometrio obtenidos. Tras revisión de 2.258 aplicaciones en 8 estudios, la sensibilidad con la toma directa tras centrifugación fue de 86.7%, al diagnosticar 78 de 90 cánceres. Con el uso de filtros

millipore se obtiene un 75% de exactitud entre 1.234 pacientes y 64 cánceres. La utilidad de los fragmentos histológicos desprendidos arroja una sensibilidad de 87.5%, al utilizarlo en 4.701 pacientes con 184 cánceres, cifra recogida al sumar el material de 14 series¹⁰⁰.

En un trabajo personal de Vuopala¹⁰⁰ con 776 pacientes entre los que se incluían 100 cánceres y 64 hiperplasias, obtiene un 98% de exactitud diagnóstica utilizando filtros millipore, resultando mejor que con el centrifugado o los fragmentos histológicos.

En los últimos años, de los sistemas de aspiración o lavado se ha pasado a los de **barrido, cepillado y raspado endometrial**, que teóricamente permite explorar toda la superficie endouterina, y el material es extendido en un porta y fijado para facilitar su transporte¹⁰⁴.

El cepillo endometrial constituido por una fina cánula con pequeñas cerdas en su extremo, se ha utilizado desde hace años con buenos resultados. En una revisión de 5 series con un total de 1.354 pacientes y 278 cánceres se diagnosticaron el 87.4%¹⁰⁰. Este instrumento ha ido modificándose en cuanto a tamaño, forma y tipo de material empleado en su construcción, llegando al actual "endobrush", que consiste en un cepillo con cerdas sintéticas, que penetra en la cavidad uterina en el interior de un tubo de plástico cerrado en su extremo distal por unas alas o bolas de goma para que no produzca sangrado durante su

introducción. Una vez que llega al fondo uterino, se retira el tubo hacia atrás, hacia el mango, y el cepillo se deja en el fondo desplegado y se le hace rotar. Una vez rotado, el cepillo es retraído e introducido en el tubo y retirado del útero. Con el material obtenido se realiza un extendido sobre un cristal y se puede aprovechar, posteriormente, para lavar el cepillo con suero fisiológico y conseguir más material al pasarlo por filtros millipore. Con esta técnica se obtiene material suficiente en el 71.4% y con el filtrado llega al 76.5%¹⁰⁵.

Otro instrumento utilizado con frecuencia es el Mi-Mark, que consiste en una especie de tirabuzón de material plástico (hélix), que se introduce en la cavidad uterina al hacerlo rotar y que se extrae haciéndolo rotar de forma inversa. El material es recogido por una espátula con una ranura (paleta colectora) de la superficie del hélix y extenderlo en un porta¹⁰⁴. Koss et al¹⁰⁶, en un estudio sobre 1.117 mujeres asintomáticas y mayores de 45 años encuentra material suficiente en el 86.39%.

Para terminar con las diferentes técnicas intrauterinas de recogida de células comentaré el dispositivo Endo-pap, que consiste en un tubo de plástico flexible y blando con una longitud de 9 cm y un diámetro de 2 ó 3 mm. Este instrumento posee cerca de su extremo 6 pequeñas cavidades que recogen las muestras de material, el cual es extendido inmediatamente en un porta. Con esta técnica Bistoletti et al.¹⁰⁷ obtiene material suficiente entre 318 mujeres con síntomas, en el 96% de los

casos, siendo esta cifra superior al 91% que se obtuvo, posteriormente, con el legrado fraccionado.

Los resultados de sensibilidad o exactitud diagnóstica expuestos hasta ahora han sido con respecto al cáncer de endometrio, ya que los resultados obtenidos ante hiperplasias son habitualmente inferiores. La explicación de esto, se encuentra en que la hiperplasia simple y quística se manifiesta con cambios en la estructura glandular sin atipias celulares evidentes. Además, es posible que la muestra tenga solo células superficiales y no las estructuras glandulares que tan importantes son a efectos diagnósticos¹⁰⁵.

Cramer et al.¹⁰⁸ utilizando el aparato Mi-Mark sobre 189 pacientes de alto riesgo encuentra, con relación a la hiperplasia, un 97% de sensibilidad y un 96% de especificidad; sin embargo, Bistoletti et al.¹⁰⁷, con el Endo-pap encuentra una sensibilidad para el cáncer del 97%, mientras que para la hiperplasia adenomatosa desciende al 80%, y para la hiperplasia con atipias de bajo grado al 35%. Borrego et al.¹⁰¹, encuentra una sensibilidad con técnicas de raspado (cánula de Medhosa) del 63% para hiperplasias simple (52 de 82) y de 81% para adenomatosa (9 de 11).

I.3.2. Métodos histológicos.

A.-Biopsia endometrial. Mediante esta técnica se obtiene muestra para estudio histológico del endometrio sin

necesidad de anestesia y de forma ambulatoria.

Al igual que ocurre con las técnicas de citología endometrial existen diversos tipos de instrumentos. La clásica cureta de Novak consiste en una cánula metálica de 4 a 6 mm de diámetro con una apertura con bordes en sierra¹⁰⁰. Una nueva legra desechable es la Inocureta, que consiste en una legra de plástico de forma romboidal que tras ser rotada dentro de la cavidad se extrae enfundada en un tubo de plástico¹⁰⁹.

Un método diseñado en España y denominado DABE (doble aspirado biopsia endometrial), consiste en un catéter plástico de cloruro de polivinilo, semirrígido, de extremos abiertos y de 2.5 mm de diámetro exterior, que se conecta a una jeringuilla para producir el vacío¹¹⁰.

Por último, tenemos el método de Vabra o cureta de Vabra que consiste en una cureta de 3 mm de diámetro y que se utiliza bajo una presión negativa de unos 600 mmHg.

En relación a la exactitud de la biopsia de endometrio Vuopala realiza una revisión de 7 series que incluyen la utilización de diferentes instrumentos excepto la cureta de Vabra, y tras realizar 1.679 biopsias encuentra 389 cánceres de un total de 445, lo que arroja una sensibilidad del 87.4%. En cuanto al método de Vabra la revisión de 9 series con un total de 1.135 biopsias encuentra 97.5% de los cánceres existentes (39 de 40).

En relación al diagnóstico de hiperplasias a través de la biopsia aspiración, Vuopala¹⁰⁰ encuentra un 91.7% de sensibilidad, aunque la evaluación histológica de la hiperplasia es difícil como lo demuestra Winkler et al.¹¹¹, al revisar 100 casos de hiperplasia endometrial de diversos tipos. En el 69% de los casos el diagnóstico fue disminuido de grado y en 3% fue elevado.

Magavan et al.¹¹² encuentra, que aunque incomún, se dan casos de mala clasificación de hiperplasias como carcinomas. Concretamente, dos patólogos revisaron las preparaciones de 233 pacientes diagnosticadas de cáncer de endometrio previamente y llegan al mismo diagnóstico en el 86% de los casos. Los errores en el diagnóstico histológico de hiperplasia se produce por la presencia de pólipos endometriales, metaplasia (escamosa, serosa, papilar y mucinosa), y por la presencia de trombosis y necrosis.¹¹¹.

B.- Legrado endometrial. El legrado fraccionado es la técnica convencional de diagnóstico del cáncer de endometrio. Sin realizar dilatación cervical ni sondaje se realizará en un primer tiempo un raspado del canal endocervical, y se pasa al segundo tiempo donde sí se realiza sondaje y dilatación, intentando raspar toda la superficie de la cavidad. Entre los inconvenientes que presenta se encuentra la necesidad de hospitalización y anestesia general.

Hay que tener en cuenta que no se llega al diagnóstico en el 100% de los casos, sino que existe de un 1.3 a un 10% de

casos, que la técnica es inadecuada para llegar a un diagnóstico definitivo.¹⁰⁰. Los motivos de la falta de diagnóstico se encuentran en la existencia de carcinomas en un pólipo, carcinomas focales, en la región cornual o por una cavidad deformada por miomas o bridas.

Lerner et al.¹¹³ revisa los resultados de 181 legrados realizados inmediatamente antes de realizar una histerectomía por patología benigna y encuentra una sensibilidad para detectar cáncer de solo el 20% (1 de 5), con un valor predictivo positivo del 50% (1 de 2). La explicación de estos malos resultados la aporta Stock et al.¹¹⁴ al estudiar 50 piezas de histerectomía a las que, inmediatamente antes, se les había realizado un curetaje, encuentra que el 60% de las piezas presentaban menos del 50% de su superficie legrada y el 84% menos del 75%.

I.3.3. Histeroscopia.

El histeroscopio es un instrumento que ha evolucionado en los últimos 200 años hasta llegar al microcolpohisteroscopio de Hamou¹¹⁵, que consiste en un endoscopio de 4 mm de diámetro con una camisa externa de 5.2 mm. El instrumento original cuenta con cuatro ampliaciones: 1x, 30x, 60x y 150x. Las dos primeras se utilizan para la histeroscopia panorámica y las últimas para estudio microscópico. Posteriores instrumentos poseen mayores ampliaciones.

Con el histeroscopia no solo se ve, sino que ha surgido la histeroscopia operatoria que permite realizar biopsias, seccionar adherencias, extirpar miomas, cortar tabiques etc.¹¹⁶.

Como hemos visto previamente el legrado fraccionado de la cavidad con curetajes prehisterectomías determinan que en el 60% de los casos se legra menos del 50% de la superficie¹¹⁴, esto es más que suficiente para el diagnóstico de patología difusa del endometrio, pero si se trata de un problema local podría pasar desapercibido.

Raju et al. en 70 histeroscopias realizadas previamente a un legrado, encuentra 100% de correlación diagnóstica entre la biopsia endometrial obtenida por histeroscopia y el legrado. El histeroscopia permite el diagnóstico de lesiones solitarias malignas o premalignas que pueden pasar inadvertidas por el legrado¹¹⁷.

Por histeroscopia se diagnostica fácilmente la existencia de atrofia endometrial, presentándose como un endometrio pálido, delgado y friable, junto con áreas de hemorragia superficial. El endometrio atrófico es uno de los hallazgos más frecuentes tras investigar una metrorragia postmenopáusica. Choo et al.¹¹⁸, tras revisar los resultados de 89 legrados por metrorragia postmenopáusica, encuentra que en un 42% de los casos no se obtuvo material suficiente para el diagnóstico. Gracias a que previamente al legrado se había realizado una histeroscopia, no existió ninguna duda del diagnóstico cuando algunas de las

pacientes en las que no se obtuvo material suficiente para estudio histológico, volvieron a sangrar. Con la histeroscopia se habían observado las características típicas del endometrio atrófico y se había descartado la posibilidad de un carcinoma focal oculto para el legrado.

La histeroscopia es la técnica ideal para examinar a pacientes de riesgo como la mujer mayor de 35 años con sangrado uterino anormal, ya que asociado a la biopsia permite descubrir cual es la responsables del sangrado, aunque se trate de un carcinoma focal de endometrio^{3,117}

I.3.4. Histerografía.

La radiografía tras inyectar contraste dentro de la cavidad uterina ha sido utilizada fundamentalmente por la escuela francesa para el diagnóstico de carcinoma de endometrio. Imágenes lacunares y contornos irregulares y anfractuados son características del carcinoma. Una imagen de bordes dentellados o en peine es típica de la hiperplasia endometrial.

Esta técnica no ha logrado una amplia aceptación por la mala correlación entre la imagen y la histología, por el riesgo de infección y por el riesgo de diseminación⁷.

I.3.5. Ecografía.

El ultrasonido es una técnica especialmente apropiada para la estructura del útero. En la mayoría de los pacientes, dentro del útero, existe un eco lineal localizado centralmente y observado en todas las fases del ciclo menstrual, así como en las pacientes postmenopáusicas. En la hiperplasia endometrial el eco es prominente y en el carcinoma endometrial se visualizan áreas irregulares de ecos de bajo nivel y grupo diverso de alta densidad¹¹⁹.

Con el desarrollo de sondas intravaginales se ha aumentado la capacidad de diagnóstico de la patología endometrial. Por ecografía transvaginal se puede distinguir la fase del ciclo por el grosor del endometrio y por su aspecto. Concretamente durante la fase menstrual, el grosor total (de ambas capas) es de 1 a 4 mm y ecogénico. En la fase proliferativa el grosor aumenta a 4-8 mm y en relación con el miometrio es isoecogénico o ligeramente hiperecogénico. Al llegar la fase secretora el endometrio alcanza un grosor de 8 a 16 mm y es ecogénico¹²⁰.

Granberg et al.¹²¹, antes de realizar legrado fraccionado a 205 pacientes postmenopáusicas por haber sangrado, practica una ecografía vaginal y llega a los siguientes resultados y conclusiones: En el 70% de los casos el grosor ecográfico del endometrio (de ambas capas) fue inferior ó igual a 5 mm, y en todos ellos el resultado anatomopatológico fue de endometrio

atrófico. Entre 6 y 9 mm de espesor ecográfico encuentra hiperplasias, pólipos, piometras y hematometras, y por encima de 9 mm se encuentran cánceres de endometrio(un total de 90).

Otros trabajos como el de Varner et al.¹²², sobre 80 postmenopáusicas y el de Narsi et al.^{123,124}, sobre 111 postmenopáusicas apoyan el concepto de que por debajo de 5 mm de grosor endometrial, solo se encuentran endometrios atróficos.

Osmer¹²⁵ encuentra todos los cánceres de endometrio con un grosor ecográfico ≥ 8 mm, concretamente de 103 pacientes con metrorragias no encuentra cánceres en las 46 pacientes con un endometrio con grosor inferior a 8 mm y encuentra 13 cánceres entre los 57 pacientes que poseían un grosor endometrial

≥ 8 mm. Este mismo autor entre 28 pacientes asintomáticas a las que realizó estudio histológico y que presenta por ecografía vaginal un endometrio $<$ de 8 mm, no encuentra ni cánceres ni hiperplasias, pero entre 45 pacientes también asintomáticas, aunque con un endometrio de 8 ó más mm de grosor, encuentra 10 cánceres endometriales. Otros autores como Narsi et al.¹²⁴ y Schoenfeld et al.¹²⁶, encuentra en su casuística el mismo límite de 8 mm para la patología maligna y premaligna. Aunque Varner et al.¹²², esta de acuerdo en el límite de los 5 mm mínimos para encontrar patología endometrial, tras realizar un estudio sobre 80 postmenopáusicas, considera que entre 5 y 8 mm no se puede distinguir un endometrio proliferativo de un endometrio hiperplásico o de un carcinoma.

Con estos trabajos se abre una posibilidad para reducir la práctica de legrados en pacientes postmenopáusicas que sangren. También la utilidad de los ultrasonidos mediante imágenes de flujo color y doppler pulsátil se está probando para reducir la práctica de legrados en estas pacientes¹²⁷. La imagen obtenida con ecografía endouterina con campos de visión de 360° es prometedora para el diagnóstico y localización del cáncer de endometrio. La inccuidad y sencillez de los ultrasonidos, la convierten en una técnica deseable para su aplicación en pacientes de riesgo. Estudios futuros deben confirmar su utilidad.

Otras técnicas como la TAC y la resonancia magnética nuclear se utilizan para realizar estudio de extensión de la enfermedad, una vez confirmado el diagnóstico.

I.4. Programa de prevención y diagnóstico precoz.

Para prevenir la mortalidad y morbilidad del cáncer, se debe de actuar en 4 fases:

1. Prevención.
2. Screening y detección precoz
3. Diagnóstico y tratamiento.
4. Rehabilitación y cuidados continuos.

Desarrollemos los dos primeros puntos.

I.4.1. Prevención. Para el desarrollo de un programa de prevención el INC desde 1982 propone una secuencia ordenada, sin solución de continuidad desde el descubrimiento de nuevos conocimientos hasta su aplicación a la práctica sanitaria¹²⁸. La propuesta contiene 5 fases.

I.- Desarrollo de una hipótesis basada en datos de laboratorio, epidemiología y clínica.

II.- Desarrollo de métodos. Instrumentos de intervención capaces de poner en práctica la hipótesis establecida, valorando la aceptabilidad y participación.

III.- Ensayos de intervención controlada. En esta fase se comprueba la hipótesis desarrollada en la fase I con la metodología de la fase II. Habitualmente esta fase se desarrolla mediante un estudio caso-control, donde aplicamos el método a un grupo y lo comparamos con otro grupo sobre el que no se ha actuado y que es semejante al primero.

IV.- Estudio de población definida. El estudio en fase IV va dirigido a una población suficientemente caracterizada y extensa que permita extrapolar los resultados a la población diana. Dependiendo de la frecuencia de aparición del cáncer elegido y de la magnitud del efecto, así será el tamaño de la población necesaria para demostrar un efecto significativo de la intervención.

V.- La última fase consiste en llevar a la práctica sobre una gran comunidad y valorar su impacto en la salud pública. Al final de esta fase se debe demostrar la reducción de la mortalidad o morbilidad del cáncer en la salud pública^{128,129}.

I.4.2. Screening. El screening es una intervención (prueba, proceso o actuación) que permite extraer a un grupo de individuos de la población, con mayor riesgo de padecer una determinada enfermedad.

Entre los principios del screening podemos destacar^{130,131}:

- a. La proporción de enfermedades detectables en fase preclínica será alta.
- b. Será fácilmente disponible para toda población de riesgo.
- c. Debe ser barata, fácil de aplicar y tener un alto nivel de exacta interpretación.
- d. No debe ocasionar dolor ni presentar riesgo para el paciente.
- e. Tiene que poseer alta sensibilidad, así como especificidad.
- f. Debe permitir influir de forma importante en la terapéutica y mejorar de forma considerable las tasas de mortalidad.

Para confirmar que un programa de screening disminuye la mortalidad, lo ideal sería un estudio prospectivo y randomizado, comparando la mortalidad, pero esto en la práctica tiene importantes problemas. En primer lugar el estudio prospectivo y randomizado solo sería aplicable en los cánceres más frecuentes, ya que para estudiar el cáncer de pulmón se precisará entre grupo estudio y control unos 30.000 individuos, pero para el de testículo (1% de los cánceres del varón), se precisarán 7 millones. En segundo lugar para detectar los efectos sobre morbilidad tendríamos que seguirlos durante 10 a 15 años, y en último lugar el grupo control es difícil de obtener, ya que por ejemplo para un estudio sobre citología vaginal, tendríamos que seguir a más de 200.000 mujeres de grupo control durante 10-15 días sin hacerle una citología vaginal¹³².

Estos problemas determinan que se acepten conclusiones obtenidas por: ensayos no randomizados, estudios caso-control, estudios seriados y opiniones basadas en experiencias y estudios descriptivos.

I.4.3. El presente del cáncer de endometrio.

Un programa de screening será tanto más efectivo cuanto más seleccionada, previamente, este la población a la que se le aplica.

La máxima eficacia se obtendría al aplicar la investigación a la paciente sintomática, pero esto ya no se denomina screening, sino diagnóstico.

Actualmente, a diferencia de lo que ocurre con el carcinoma de cervix, para los tumores endometriales, no existe unanimidad en cuanto al método ideal que debería utilizarse en un programa de diagnóstico precoz.

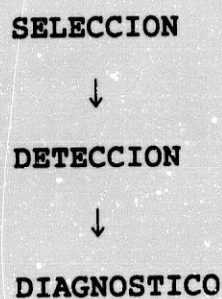
Los métodos de investigación histológicos del cáncer de endometrio, como el legrado fraccionado o la biopsia de endometrio, se reserva para pacientes con sospecha de cáncer. Archer et al.¹³³, tras realizar 801 biopsias a mujeres perimenopáusicas y postmenopáusicas, encuentra 1 cáncer y 4 hiperplasias con atipias, concluyendo que no está justificado el screening con biopsia endometrial en mujeres asintomáticas.

Los métodos como la citología endometrial, la histeroscopia y la ecografía vaginal se utilizan en grupos preseleccionados por su riesgo. Koss et al.¹⁰⁶, realiza un estudio prospectivo sobre 2.586 mujeres asintomáticas con, al menos, 45 años y les realiza una citología endometrial utilizando bien la técnica Mi-Mark o bien la técnica de aspirado. Al año a 1.567 mujeres le vuelve a realizar el estudio, y al tercer año a 187 mujeres. Koss encuentra una prevalencia en esa población de 6.96 x 1000 y una incidencia de 1.71 x 1000. El autor, teniendo en cuenta la incidencia del cáncer de endometrio en esa población y el coste de la citología endometrial concluye que su aplicación a 40

millones de mujeres americanas mayores de 50 años, no va a disminuir el coste de los cuidados médicos.

Necesitamos, por tanto, un método de selección de población para aplicarle técnicas de detección como la citología endometrial (Figura I. 1.).

Figura I. 1.



El "método de selección" que se utiliza es el de los factores de riesgo. Una paciente entra a formar parte del grupo de alto o bajo riesgo, según presente o no los factores o características asociadas al cáncer de endometrio. De Arcos et al.¹³⁴, presenta una hoja de puntuación de riesgo (Figura I. 2.), que se basa en la valoración por la anamnesis y exploración física de 9 factores de riesgo reconocidos para el cáncer de endometrio.

Figura I. 2.

Grado de riesgo "1"

- Gran multiparidad (≥ 5)----->

Grado de riesgo "2"

- Obesa----->

- Pólipo cervical----->

- Nuligesta----->

- Hipertensa----->

Grado de riesgo "3"

- Edad(≥ 45)----->

- Hemorragia----->

- Antecedentes personales de carcinoma----->

- Antecedentes de hiperplasia adenomatosa----->

Puntuación total =

I.5. El test de gestágenos en investigaciones precedentes

I.5.1. Fundamentos.

La administración de progesterona o de derivados no estrogénicos de la progesterona a pacientes postmenopáusicas tratadas previamente con estrógenos, provoca unas modificaciones morfológicas y unos efectos bioquímicos semejantes al del endometrio secretor de la premenopausia⁶⁷. La supresión del progestágeno provocará una hemorragia siempre que el endometrio

haya sido proliferado previamente por la acción de estrógenos exógenos o endógenos¹³⁵.

En 1980, Gambrell et al.¹³⁶, publicó un estudio retrospectivo sobre la incidencia de cáncer en pacientes sin tratamiento sustitutivo hormonal y con diferentes tratamientos hormonales. Este autor concluye en su trabajo que la incorporación de progesterona al tratamiento estrogénico sustitutivo, previene la aparición de cáncer de endometrio. Además, sospecha que la provocación de hemorragia en postmenopáusicas sin tratamiento hormonal, esta identificando a un grupo de pacientes con estrógenos endógenos excesivos, que debe ser considerado de alto riesgo para el cáncer de endometrio.

I.5.2. Resultados.

I.5.2.1. Prevención.

Gambrell en 1986⁶⁴ publica los resultados de 27.243 pacientes-años de observación en cuanto a la incidencia de cáncer de endometrio. En 2.560 pacientes-años de observación de usuarias de estrógenos sin oposición, encuentra una incidencia de cáncer de 390 x 100.000. Si le asocia un gestágeno, encuentra entre 16.327 pacientes-años de observación una incidencia de 49 x 100.000, y si no usa estrógenos encuentra entre 4.480 pacientes-años de observación una incidencia de 245.5 x 100.000. En este estudio la incidencia de cáncer en usuarias de estro-

progestágenos es significativamente más baja , no solo que la usuaria de estrógenos, sino también que la paciente que no recibe hormonas.

Persson et al.⁶³, en un estudio cohorte sobre 23.244 mujeres que reciben tratamiento sustitutivo estrogénico sin gestágenos, encuentra que el agregado de un progestágeno elimina el riesgo aumentado de desarrollo de hiperplasias y cáncer de endometrio, pero no previene totalmente su aparición.

Thom et al.⁷⁰ encuentra un 7% de hiperplasias al utilizar estrógenos cíclicos a baja dosis sobre 850 pacientes. Este porcentaje asciende al 15% si utiliza altas dosis de estrógenos, pero en 200 pacientes seguidos durante 4 años no encuentra ningún caso de hiperplasia, al haber añadido al estrógeno un gestágeno durante 13 días por ciclo.

I.5.2.2. Identificación

Existen algunas mujeres postmenopáusicas que producen suficientes estrógenos endógenos por conversión periférica, para permanecer asintomáticas y prevenir los cambios de la deficiencia estrogénica (vaginitis atrófica, osteoporosis, aterosclerosis). Gambrell sospecha que en este grupo de mujeres se encuentran pacientes con alto riesgo de cáncer de endometrio¹³⁶.

Existen trabajos prospectivos que intentan demostrar que el test de gestágenos selecciona a pacientes de alto riesgo:

Hanna et al.¹³⁷, en 1983 al administrar 100 mg de progesterona en aceite por vía intramuscular a mujeres postmenopáusicas con hiperplasia adenomatosa, encontró que sangraron 9 de las 10. Topozada et al.¹³⁸ en 1988 confirmó este resultado al sangrar las 10 mujeres con hiperplasia adenomatosa a las que les administró la progesterona. Hanna et al.¹³⁷ también administraron progesterona a 30 mujeres postmenopáusicas asintomáticas seleccionadas, a las que previamente había realizado una biopsia de endometrio, y obtiene 5 pacientes que sangraron, siendo el resultado de la biopsia en 3 de ellos de hiperplasia adenomatosa. Los 25 pacientes restantes, que no sangraron, no tuvieron hiperplasia. Topozada, que realizó un estudio idéntico, obtuvo 7 de 30 pacientes que sangraron y 5 de los 7 tenían una hiperplasia adenomatosa oculta, mientras que las pacientes que no sangraron no tuvieron hiperplasia.

Hempel Von E. et al.¹³⁹, aplica a 207 postmenopáusicas asintomáticas 60 mg intramuscular de Progesterona ó 250 mg intramuscular de Caproato de Hidroxiprogesterona y obtiene un 4% de pacientes que sangran. El legrado de estas pacientes a las 4-6 semanas del test no detecta hiperplasia, sino 6 casos de endometrio atrófico y 2 casos de endometrio proliferativo.

Viel et al.¹⁴⁰ en 1990 publica su experiencia sobre la aplicación del test de gestágenos como método de selección de pacientes de riesgo mediante la administración por médicos generales de Linestrenol a pacientes postmenopáusicas. De 389 propuestas realizadas, se aplicaron 340 test, de ellos un total

de 96 (28.23%) fueron positivos. A los test positivos se les practicó una ecografía ginecológica y una histerografía, realizando legrado solo si existía anomalía en alguna de las pruebas. Un total de 36 legrados se practicaron y se obtuvieron 2 hiperplasias simples y quísticas, 5 pólipos endometriales, 6 pólipos endocervicales, 18 endometrios atróficos y en 5 caso el material fue insuficiente para un diagnóstico. No se detectó ningún cáncer endometrial, pero al año de realizar un test que resultó negativo en una paciente, sangró y fue diagnosticada de adenocarcinoma de endometrio.

Aunque Morcos et al.¹⁴¹, aplicaron el test de gestágenos a pacientes amenorreicas y no específicamente postmenopáusicas, es interesante revisar el hallazgo ecográfico con relación a la respuesta del test de gestágenos. De 54 pacientes que sangran, 4 tenían un grosor endometrial por ecografía transvaginal igual o inferior a 3 mm, y el resto superior. De 16 pacientes que no sangraron 15 tenían un endometrio ≤ 3 mm y solo 1 $>$ de 3 mm. Un grosor endometrial por ecografía transvaginal de ≤ 3 mm ó mas de 3 mm predice la respuesta del test en pacientes amenorreicas con una sensibilidad del 92.5%, especificidad del 93%, valor predictivo negativo del 79% y valor predictivo positivo del 98%.

Erny et al.^{142,143,144}, ha publicado su experiencia creciente sobre la aplicación del test, llegando a realizar 1.790 test a mujeres postmenopáusicas y obteniendo un 13.4% de pacientes que sangran. A las pacientes que sangraron de las primeras 500 administraciones les practicó una ecografía ginecológica, una

histerografía y un legrado endometrial. Posteriormente reservó el legrado para cuando existían anomalías en la histerografía, y realizaba biopsia endometrial en los casos de histerografía normal. Al final de su investigación solo realizaba estudio histológico mediante legrado, a las pacientes con histerografía anormal, no realizando estudio en las pacientes con imágenes radiológicas normales. De las 243 pacientes que sangraron, realizó estudio histológico en 198, obteniendo entre otros resultados, 6 cánceres de endometrio, 74 hiperplasias, 89 endometrios atróficos y 29 pólipos(entre endometriales y endocecivales). Una de las pacientes que no sangró, presento una metrorragia espontanea al año, siendo diagnosticada de adenocarcinoma de endometrio, y por tanto considerada falso negativo. Estos resultados arroja una sensibilidad y especificidad del 85%, con un valor predictivo negativo del 99% y positivo del 2.4%, aunque hay que tener en cuenta que no realizó estudio histológico en los test negativos, ni un seguimiento específico de esas pacientes, por lo que no se puede descartar que los falsos negativos fueran más.

I.6. Menopausia.-

I.6.1. Definición. La menopausia la definimos como la última hemorragia uterina controlada por el ovario, la cual solo puede ser conocida como tal de forma retrospectiva al no existir hemorragia menstrual en el año siguiente¹⁴⁵. El climaterio se define como la época de la vida en la que se pierde la capacidad reproductiva. Sin embargo, el uso ha consagrado el termino

menopausia para designar el período de la vida de la mujer una vez desaparecida la menstruación de forma definitiva¹⁴⁶.

Un estudio prospectivo realizado por Wallace et al.¹⁴⁷ encuentra que tras 360 días de amenorrea, el 90% de las mujeres de 45 años o mayores no vuelven a menstruar. Habitualmente se considera este período de tiempo para hablar de menopausia, aunque existen otras opiniones.

I.6.2. Endocrinología de la menopausia.

La característica endocrina fundamental del climaterio es el aumento de las gonadotropinas y el descenso de los estrógenos.

Estradiol. Con la desaparición de la actividad folicular en el ovario, el nivel sérico de estradiol desciende. El mayor déficit hormonal que ocurre en la menopausia es el descenso de los niveles de estradiol¹⁴⁸, que disminuye en sangre un 90% según Longcope et al.⁵². Este autor encuentra que la producción diaria de E2 en la postmenopausia es de 6 µg, siendo en la vida reproductiva de 80-500 µg diarios.

Los niveles en sangre varían entre 6.5 y 21 pg/ml según diversos autores, y provienen principalmente de la conversión periférica de E1^{149,150}, que a su vez proviene de la aromatización periférica de la androstendiona⁴⁸, y este a su vez en un 70% de las suprarrenales¹⁵¹.

Los niveles de estrógenos no se modifican en la mujer postmenopáusica ovariectomizada^{151,148}, lo que demuestra su fuente suprarrenal, confirmado por el descenso al administrar dexametasona¹⁵¹.

Aunque Jones et al.⁹⁴, encuentra una correlación negativa entre años de menopausia y niveles de estradiol, la mayoría de los autores no encuentran correlación ni con los años de menopausia transcurridos ni con la edad^{49,50,53,152}; aunque si encuentran correlación positiva con el peso expresado en % de peso ideal $((\text{peso real}/\text{peso ideal}) \times 100)$ ^{49,50,53}.

En la postmenopausia el E2 sigue siendo biológicamente el estrógeno más activo^{150,153} y además a nivel endometrial se encuentra en mayor cantidad, tanto en la premenopausia como en la postmenopausia¹⁵⁴.

La sintomatología vasomotora de la menopausia no ha sido relacionada con los niveles periféricos de estrógenos según Jones et al.⁹⁴.

Estrona. Los niveles en sangre de E1 disminuyen un 70% al llegar la menopausia. Frente a los 90-300 μg que se producen en la vida reproductiva, en el climaterio se producen unos 40 μg diarios⁵², existiendo unos niveles circulantes de 26 a 71 pg/ml ¹⁵⁰.

El origen de la estrona es fundamentalmente la conversión periférica de los andrógenos. Especialmente el andrógeno

androstendiona, que es secretado fundamentalmente por las suprarrenales, es aromatizado a estrógenos en los tejidos extraglandulares como en el estroma de la grasa, piel, hígado y cerebro^{47,48}. Esto explica que no haya diferencias en los niveles de E1 entre postmenopáusicas con ovarios o sin ellos^{53,148}. Un 5% de la E1 producida pasa a E2 en la premenopausia, pero en la postmenopausia este paso se incrementa al 30%⁵². Al aumentar la grasa corporal, aumenta la conversión periférica de androstendiona a E1⁴⁸; así encontramos que existe una correlación positiva entre el peso y el exceso de peso con los niveles circulantes de estrona en la postmenopausia^{49,50}, aunque hay autores que no confirman estos resultados^{53,152}. Los trabajos revisados no encuentran descenso significativo de la E1 con el aumento de la edad de la postmenopausia^{49,50,53,152}, ni con los años de menopausia^{49,50,54,152}. El trabajo de Badawy et al.⁵³ si encuentra una correlación negativa entre años de menopausia y E1.

Androstendiona. Mediante pruebas de estimulación y supresión suprarrenal y ovárica de mujeres postmenopáusicas, Vermeulen et al.¹⁵¹ llega a la conclusión que la suprarrenal produce 2/3 de la androstendiona circulante, mientras el ovario es el origen del 30% restante. Tras la menopausia, se produce un descenso del 50% de los niveles de androstendiona, y este descenso tiene su origen en la menor producción ovárica^{14,155}. Vermeulen et al.¹⁵⁶ demuestra que la capacidad de respuesta de la glándula suprarrenal a la estimulación con ACTH se conserva en la postmenopausia, al compararlo con la premenopausia, con relación a los derivados $\Delta 4$ esteroides (origen de la androstendiona) cortisol y 17

hidroxiprogesterona. Ni Judd et al.⁴⁹ ni Meldrum et al.⁵⁰ encuentra correlación entre la edad de las pacientes postmenopáusicas o su peso con los niveles en sangre de androstendiona.

SDHEA Y DHEA. La SDHEA presenta un valor medio más alto en varones que en hembras. En la mujer el máximo valor se encuentra entre los 15 y los 19 años, mientras que en el varón ocurre a los 20-24 años. A partir de aquí en ambos sexos va a ir disminuyendo, aunque por encima de los 50 años, en la mujer, los descensos serán poco manifiestos¹⁵⁷. Vermeulen et al.¹⁵¹ en su estudio dinámico de estimulación y supresión ovárica y suprarrenal en postmenopáusicas, demuestra que el origen de la SDHEA es mixta, aunque esencialmente suprarrenal. Posteriormente este mismo autor demuestra que la capacidad de respuesta a ACTH de la suprarrenal en la postmenopausia esta disminuida con respecto a los $\Delta 5$ esteroides (DHEA)¹⁵⁶. Esto explica la correlación negativa que encuentra Meldrum et al.⁵⁰ y posteriormente Gordon et al.¹⁵⁸ entre edad de las pacientes postmenopáusicas y DHEA o SDHEA.

Testosterona. Los niveles de testosterona no disminuyen apreciablemente en las postmenopáusicas con respecto a la premenopausia, y en realidad, el ovario postmenopáusico segrega más testosterona que el ovario premenopáusico¹⁵⁹. Para Speroff las gonadotropinas elevadas de la menopausia estimulan el estroma del ovario, ausente de folículos, para seguir produciendo

testosterona¹⁴⁹. Los estudios de Vermeulen¹⁵¹, al igual que con la androstendiona, demuestra un origen mixto de la testosterona. Un 50% tendrían un origen suprarrenal y un 50% ovárico.

Según los estudios de Meldrum⁵⁰ y Judd⁴⁹, los niveles de testosterona se mantienen constantes a lo largo de los años de menopausia, ya que no encuentran correlación entre años de menopausia o edad y niveles de testosterona en sangre.

II

OBJETIVOS

OBJETIVOS

El importante descenso de la incidencia del cáncer de cervix en los países industrializados, ha puesto de manifiesto la falta de Programas de Diagnóstico Precoz del cáncer de endometrio.

Con el fin de valorar si la prueba de estimulación de progesterona abre una posibilidad al diagnóstico precoz, nos hemos propuesto los siguientes objetivos:

1.- Descubrir las características cualitativas y cuantitativas de las pacientes que han sido seleccionadas por la prueba de estimulación de progesterona.

2.- Comparar las propiedades de las pacientes elegidas por el test con las reconocidas cualidades de las pacientes que han padecido cáncer de endometrio

3.- Analizar el test de gestágenos como prueba para escoger a pacientes asintomáticas, dentro de un Programa de Diagnóstico Precoz.

III

M A T E R I A L Y M E T O D O

III.1. Población

III.1.1. Area sanitaria.- Situación. Características. Organización.

El trabajo ha sido desarrollado en el área sanitaria número 3 de la Comunidad de Autónoma de Madrid, situada en el Noreste de la región. La superficie es de 453 Km², y presenta una población de 234.685 habitantes, con una densidad de población de 558 habitantes/ Km². A este área sanitaria pertenecen 24.834 mujeres >de 45 años, que constituyen el 10.58% de la población.

Este área sanitaria esta dividida en 2 grandes distritos, el de Alcalá de Henares y el de Torrejón de Ardoz. Al distrito de Alcalá de Henares pertenecen 7 zonas básicas y al de Torrejón de Ardoz 3. A su vez las zonas básicas se dividen en municipios, barrios y secciones. Existe un Hospital publico, el Hospital Principe de Asturias con 334 camas y un Hospital privado con 16. En cada uno de los dos grandes distritos existe un centro sanitario para consulta ambulatoria de especialidades, a donde son enviados los pacientes por sus médicos de cabecera desde las zonas básicas. En las 3 consultas de la especialidad de ginecología del área(2 en Alcalá de Henares y una en Torrejón de Ardoz), se realizan las revisiones rutinarias, diagnosticando y controlando la patología no quirúrgica ni oncológica, siendo remitida a las consultas de ginecología del Hospital las pacientes ya seleccionadas^{160,161}.

III.1.2. Selección de pacientes.

La selección de las pacientes para este estudio se ha llevado a cabo en las 2 consultas de ginecología del centro de especialidades del distrito de Alcalá de Henares y en la de Torrejón de Ardoz.

El período de selección de pacientes nuevas comenzó el 11 de junio de 1990 y terminó el 10 de junio de 1991, continuando con el estudio de las pacientes ya seleccionadas.

Las pacientes para su selección debían de cumplir una serie de condiciones:

- 1.- Tener, al menos, 45 años cumplidos. No existió límite superior de edad
- 2.- No padecer hepatopatías graves, hipertensión arterial grave o riesgo de tromboembolismo.
- 3.- Llevar, como mínimo, un año en amenorrea. Consideramos a las pacientes de 45 años o mayores con un año de amenorrea como postmenopáusicas, basándonos en los estudios de Wallace et al.¹⁴⁷, porque encuentra que el 90% de ellas no vuelven a sangrar espontáneamente.
- 4.- Tener el cuerpo del útero íntegro.

5.- Ausencia de historia de sangrados en el último año.

6.- No haber tomado estrógenos ni gestágenos desde la menopausia.

7.- Acudir a la consulta de ginecología por cualquier motivo que no sea el de metrorragia o el de sospecha de embarazo.

8.- Aceptar la realización de la prueba. A la paciente se le explicaba verbalmente y por escrito como realizar la prueba y cual era su fin.

III.1.3. Población estudiada.

El número de pacientes que cumplieron con los requisitos de edad y tiempo de amenorrea fue de 170, pero en 4 de ellos se contraindicó la prueba; en una por riesgo de tromboembolismo y en 3 por estenosis cérvico-vaginal que dificultaba la colocación del espéculo o el hacer una biopsia endometrial. Además, 9 pacientes no aceptaron la práctica de la prueba, por lo que definitivamente los resultados se basaron en 157 pacientes.

De los 157 pacientes, el 71.69% (114 pacientes) fueron atendidos en el centro de especialidades de Torrejón de Ardoz, mientras que el resto lo fue en el de Alcalá de Henares.

III.2. Diseño de investigación.

Se trata de un estudio de comparación de casos o estudio caso-control. Partimos de una población o grupo que cumplen unas normas preseleccionadas (ver selección de pacientes). Estudiamos las características de la población en diferentes aspectos (ver recogida de datos), y sometemos al grupo a una prueba con dos posibles respuestas (ver prueba de estimulación), que nos dividen a la población en dos subgrupos.

Utilizamos a un subgrupo como grupo estudio y al otro como grupo control. Al comparar las características de los dos subgrupos y descubrir sus diferencias, obtenemos las cualidades que selecciona la prueba a la que fue sometida la paciente.

III.3. Recogida de datos.

En la consulta de ginecología se efectuó a todas las pacientes que aceptaron la realización de la prueba, las siguientes investigaciones:

- 1.- Anamnesis: incluyendo antecedentes obstétricos, ginecológicos y personales.
- 2.- Medición de peso y talla.
- 3.- Exploración ginecológica rutinaria.

4.- Citología vaginal mediante triple toma: endocervical, exocervical y cara lateral de vagina.

5.- Analítica rutinaria de sangre: serie roja, serie blanca y plaquetas.

6.-Hormonas: Estradiol, Estrona, Sulfato de Dehidroepiandrosterona, androstendiona y testosterona.

Los resultados obtenidos de esta visita eran recogidos en una tarjeta ginecológica sanitaria rutinaria para todas las pacientes de la consulta, y esta tarjeta era archivada.

Independientemente del resultado del test, la paciente era citada a los 30 días en la misma consulta. En esta segunda consulta disponíamos de los datos de la primera visita, del resultado de las pruebas complementarias (triple toma, hemograma, niveles hormonales) y del resultado del test. En este momento comenzabamos a rellenar la **hoja de recogida de datos**.

Variables:

III.3.1. Datos de la anamnesis.

a. Antecedentes personales:

- Edad: años cumplidos hasta el momento de la consulta.
- Diabetes: tanto insulino-dependiente como si no,

sin tener en cuenta el tiempo de evolución.

- Hipertensión: hipertensas reconocidas aunque no utilicen tratamiento farmacológico.

- Tabaco: fumadoras habituales de ≥ 5 cigarrillos diarios actualmente.

- Anticonceptivos orales: antecedente de utilización, al menos, durante un año.

b. Antecedentes ginecológicos:

- Menarquia: edad, en años cumplidos, cuando ocurrió la primera menstruación.

- Duración de las reglas: variable cuantitativa de carácter retrospectivo que refleja la media de duración en días a lo largo de la vida de la mujer.

- Ciclos: de carácter retrospectivo y valorando cuantitativamente según media aritmética.

- Cantidad de regla: Variable cualitativa con 5 categorías:

-escasa

-normal

-hipermenorrea leve

-hipermenorrea moderada

-hipermenorrea grave

Se valoró según criterio de la paciente, reservando la hipermenorrea grave para aquellos casos en los que la paciente sufrió anemia ferropénica de repetición.

- Dismenorrea: variable cualitativa con 4 categorías:

- Ausente
- Leve
- Moderada
- Severa.

Consideramos dismenorrea moderada los casos que precisaron analgésicos habituales y severa cuando a pesar del tratamiento analgésico produjo incapacitación durante los días de la regla.

-Edad de menopausia: edad, en años cumplidos, en el momento de presentar la última regla. Un dato que manejamos son los años de menopausia transcurridos, que lo obtenemos al restar la edad actual por la edad de menopausia.

-Antecedentes de legrados diagnósticos o terapéuticos, con exclusión de los obstétricos.

-Antecedentes de pólipos endocervicales.

c. Antecedentes obstétricos: número de gestaciones, número de abortos, gestaciones a término, cesáreas y gemelares.

III.3.2. Datos constitucionales

-Peso: El peso se midió en Kilogramos (Kgs).

-Talla: Altura medida en centímetros (cms).

Para la medición del peso y la talla se han usado dos básculas marca PARRA. Navarro Hilarión-Eslava. Madrid. España.

Entendiendo la obesidad como el exceso de grasa corporal, la hemos valorado con el índice de masa corporal (IMC), mediante la fórmula:

$$\text{IMC ó índice de Quetelet} = \frac{\text{peso en Kg}}{\text{talla}^2 \text{ en metros}^2} \text{ }^{162,163}$$

Hemos considerado sobrepeso a partir de 23 de IMC y obesas a partir de 28, ya que a partir de un IMC de 28 se produce un aumento de la prevalencia de diabetes, hipertensión y otros efectos adversos comparándolos con la población general^{164,165}.

III.3.3. Datos de la exploración ginecológica

a. Tamaño uterino: Se consideró una variable cualitativa con cuatro categorías según apreciación subjetiva del ginecólogo:

- No palpable: por obesidad o resistencia
- Atrófico: El cuerpo uterino es difícil de tactar por ser pequeño.
- Normales: Se palpa perfectamente, regular y no supera el tamaño que correspondería a un útero gestante de 6 semanas de amenorrea.
- Aumentado de tamaño o miomatoso: cuando supera el tamaño de un útero gestante de 6 semanas de amenorrea o presenta irregularidades en su superficie sugestivas de miomas.

b. Anejos: Se valoró cualitativamente con tres posibilidades:

- imposibilidad de explorar por obesidad o resistencia.

- Normales: Cuando se tocan normales o sin ser posibles tocarlos, la exploración ha permitido descartar que sean tumorales.

- Tumorales: Debido a la edad de las pacientes estudiadas, se considera tumoral desde el punto de vista clínico todo ovario palpable mayor de 30 mm.

III.3.4. Datos de la triple toma citológica

La citología vaginal se realiza en la primera visita, y se valoró tres aspectos.

III.3.4.1. Valoración hormonal

Las citologías fijadas con laca o fijador especial se sumergen en alcohol de 96° durante 30 minutos para eliminar los restos del fijador, y posteriormente se realiza la técnica de Papanicolaou. La valoración hormonal se realizó sobre las células provenientes de la toma vaginal

Se ha considerado como una variable cualitativa con 3 categorías: atrófico, intermedio y estrogénico.

El IM de la citología vaginal, se utiliza para valorar el estado hormonal de la mujer⁸⁸ y cuantifica porcentualmente los tres tipos principales de células exfoliadas por el epitelio

plano poliestratificado de la pared vaginal lateral. El porcentaje de células parabasales se coloca en el lado derecho de la fórmula, el de células intermedias en el centro y el de células superficiales en el lado izquierdo⁸⁹.

Hemos considerado atrofia cuando existía un predominio de células parabasales. Intermedio ha sido interpretado cuando existía un predominio de células intermedias y cuando prevaleciendo las células intermedias se encontraban más de 10% de células superficiales, se consideró estrogénico (incluyendo a estrogénico inicial y propiamente estrogénico).

III.3.4.2. Valoración morfológica

Hemos considerado 3 variables cualitativas

- No valorable.
- Benigna.
- Patológica, que incluye displásias, sospechosa y maligna.

III.3.4.3. Valoración microbiológica

Hemos tenido en cuenta la presencia en la citología vaginal de:

- Cándida Albicans.
- Trichomonas Vaginalis
- Gardnerella.

No hemos tenido en cuenta flora bacilar, cocacea, mixta, etc.

III.3.5. Datos hematológicos

La muestra se obtenía previamente a la toma del progestágeno. Se valoraron en sangre venosa los siguientes parámetros: hemoglobina, hematocrito, hematies, leucocitos y plaquetas. Se utilizaron 2 analizadores: COULTER (Electronics Inc. Hialeah, Florida. USA) y el COULTER S-PLUS-STRK (Electronics Inc. Hialeah, Florida. USA).

III.3.6. Datos hormonales

Concretamente se valoraron: E2, E1, SDHEA, Androstendiona y testosterona.

III.3.6.1. Obtención de muestra

Se obtenía la muestra en el mismo acto y condiciones que el apartado anterior (estudio hematológico), la sangre extraída era inmediatamente centrifugada, separando el sobrenadante en tubos de plástico y congelándolos a -40°C , permaneciendo así hasta su procesamiento.

III.3.6.2. Método bioquímico

Describiremos las diferentes técnicas utilizadas para cada hormona.

E2 y testosterona: Se utilizó el método inmunofluorométrico (DELFIA) con el Fluorímetro "Arcus 1230" de la casa comercial "Pfarmacia. LKB-WALLAC" (turku, Finlandia).

Se trata de un ensayo de tipo directo con doble anticuerpo, ambos monoclonales, frente a distintas partes de la molécula de la hormona, una de ellas fija a una fase sólida y el segundo conjugado con el Lantánido Europio que tiene propiedades fluorescentes¹⁶⁶.

La E2 se midió en picogramos/mililitro, con un límite inferior de sensibilidad de la técnica de 13.6 pg/ml. La testosterona se midió en picogramos/mililitro,

El y androstendiona. Se utilizó el método de radioinmunoensayo (RIA) en fase sólida, mediante el contador multipozo modelo Gammachem 9612 de la casa comercial "Lab. Systems" (San Juan Capistrano, California, USA).

La El se midió en picogramos /mililitros y la androstendiona en nanógramos /decilitro.

SDHEA. Se determinó por el método de enzimoimmunoensayo colorimétrico (ELISA), mediante el analizador de la casa comercial "Medgenix diagnostics" (Fleurus, Bélgica).

Se trata de un ensayo directo de doble anticuerpo, ambos monoclonales, frente a distintas partes de la molécula, uno de ellos fijado a una fase sólida y el segundo conjugado con un enzima peroxidasa, la cual actúa sobre el substrato tetrametilbenzidina para formar un producto coloreado¹⁶⁷.

La SDHEA se midió en microgramos/decilitro.

III.4. Características de la población estudiada.

A.- Variables cuantitativas obtenidas de la anamnesis:

	media ± DS (n 157)
Edad:	56.2 ± 6.2 años
Menarquia	13.0 ± 1.7 años
Duración de las reglas	4.5 ± 1.7 días
Ciclos	29.1 ± 4.9 días
Edad de menopausia	48.2 ± 4.5 años
Años de menopausia	7.9 ± 6.2 años
Gestaciones	3.7 ± 1.7
Abortos	0.4 ± 0.7
Gestaciones a termino	3.3 ± 1.7
Cesáreas	0.03 ± 0.1
Gemelos	0.04 ± 0.2

B.- Variables cualitativas obtenidas de la anamnesis:

Cantidad de regla (n:157)(Figura III. 1.)

Escasa: 8.9% (14 casos)

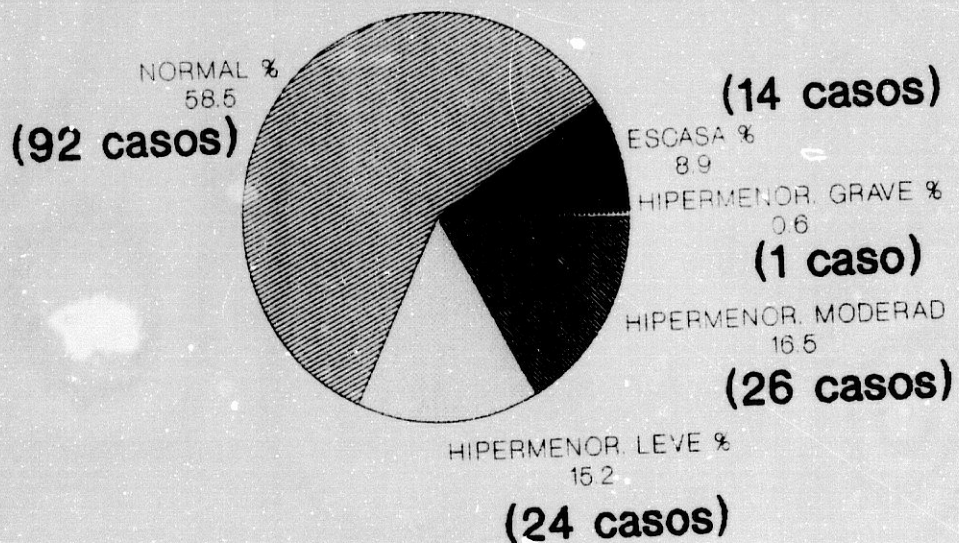
Normal: 58.5% (92 casos)

Hipermenorrea leve: 15.2% (24 casos)

Hipermenorrea moderada: 16.5% (26 casos)

Hipermenorrea grave: 0.6% (1 caso)

Figura III. 1. Cantidad de regla.



Dismenorrea (n:157)(figura III. 2.)

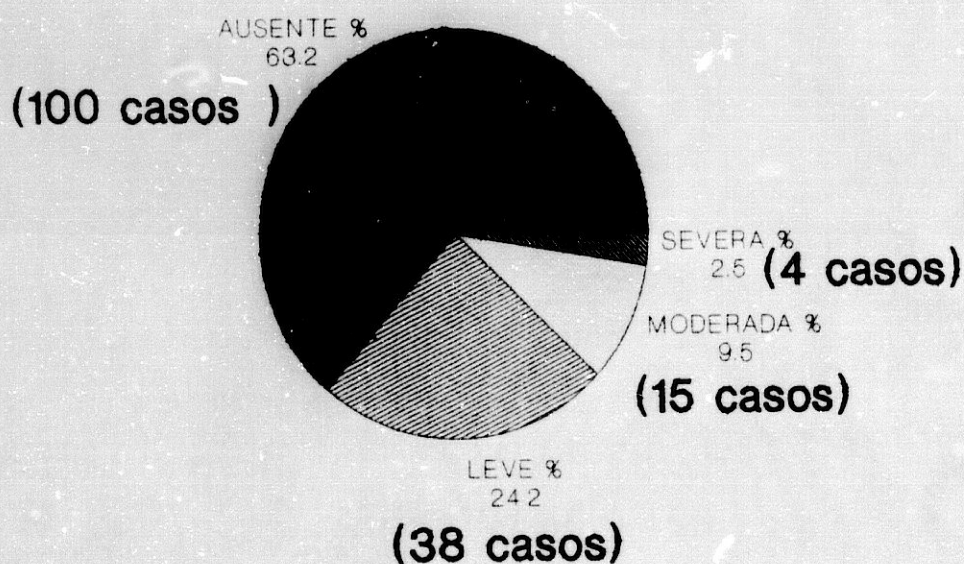
Ausente: 63.2% (100 pacientes)

Leve: 24.2% (38 pacientes)

Moderada: 9.5% (15 pacientes)

Severa: 2.5% (4 pacientes)

Figura III. 2. Porcentajes de dismenorrea.



Diabetes (n:157): 5.7% (9 casos)

Hipertensión (n:157): 22.2% (35 casos)

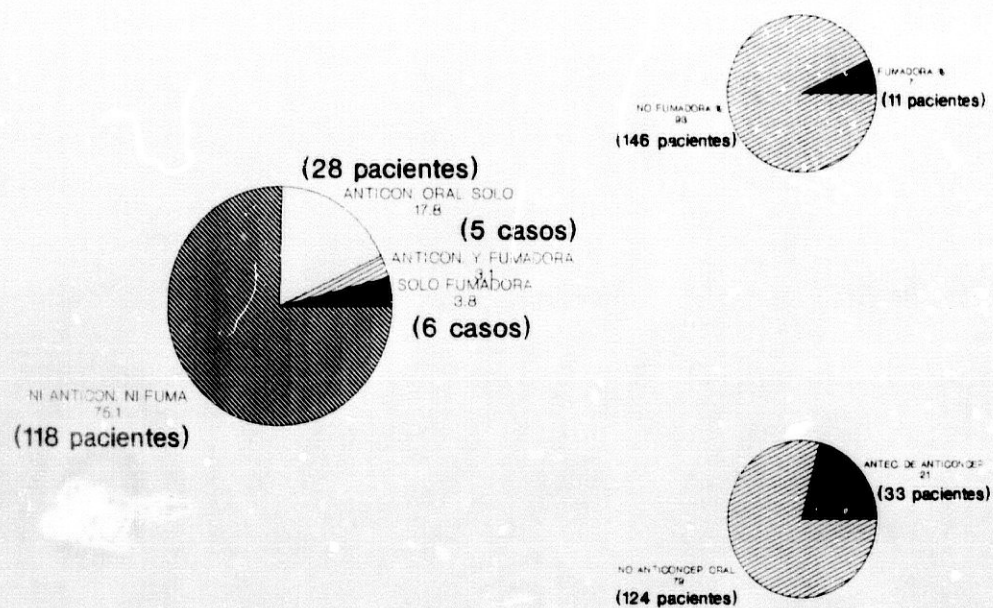
Antecedentes de legrados (n:157): 12.7% (20 casos)

Antecedentes de pólipos endocervicales (n:157): 18.4% (29 casos)

Fumadoras (n:157): 7.0% (11 pacientes) (Figura III. 3.)

Antecedentes de anticoncepción oral (n:157): 20.0% (33 pacientes).

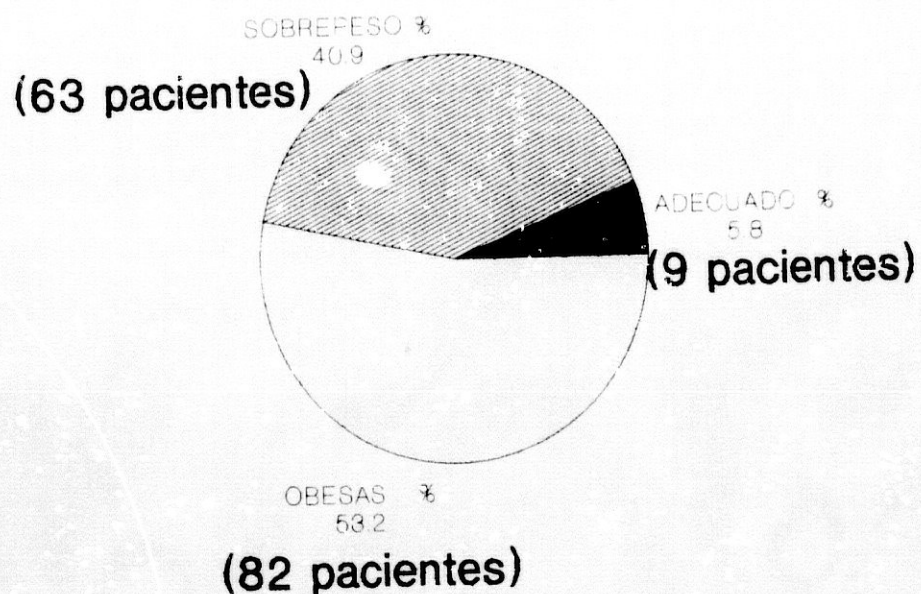
Figura III. 3. Porcentajes de fumadoras y anticoncepción oral



C.- Parámetros constitucionales:

	media \pm DS (n:154)
Peso	66.9 \pm 9.4 Kg
Talla	153 \pm 6.4 cm
Indice de masa corporal	28.3 \pm 3.9 (Figura III.4)
adecuado(<23):	5.8% (9 pacientes)
sobrepeso(\geq 23 <28):	40.9% (63 pacientes)
obesas(\geq 28):	53.2% (82 pacientes)

Figura III. 4. Índice de masa corporal



D.- Parámetros de la exploración:(n:157)

Tamaño uterino:

Imposibilidad de explorar: 17.1% (27 pacientes)
Atrófico: 35.6% (56 pacientes)
Normal: 46.4% (73 pacientes)
Aumentado: 0.6% (1 paciente)

Anejos:

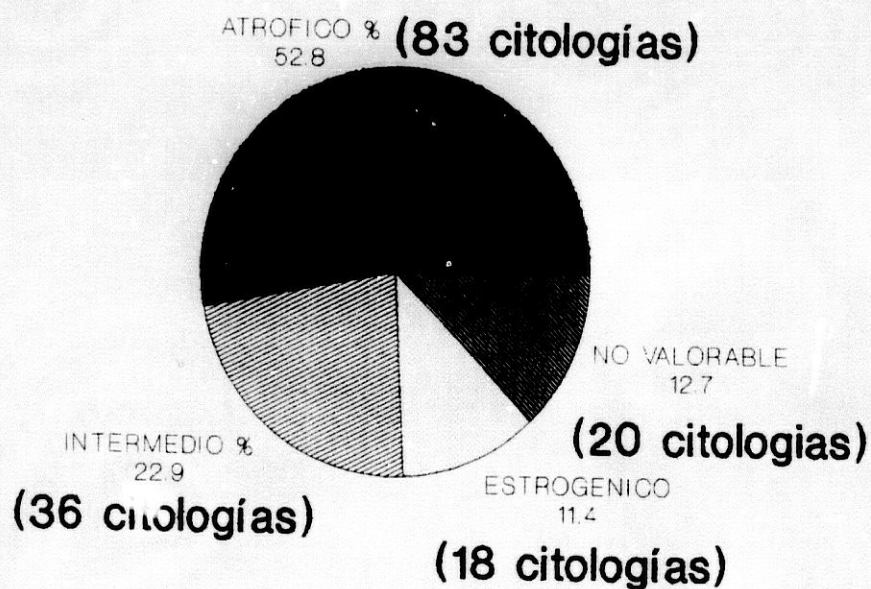
Imposibilidad de explorar: 17.1% (27 casos)
Normales: 82.8% (130 casos)
Tumorales: 0%

E.- Parámetros citológicos: (n:157)

Valoración hormonal:(Figura III. 5.)

Atrófico: 52.8% (83 casos)
Intermedio: 22.9% (36 casos)
Estrogénico: 11.46% (18 casos)
No valorable: 12.7% (20 casos).

Figura III. 5. Valoración hormonal de la citología vaginal



Valoración morfológica:

Benigna: 96.1% (151 casos)
Patológica: 0.6% (1 caso)
No valorable: 3.1% (5 casos)

Valoración microbiológica (n:154):

Infección: 5.1% (8 casos)

Candida:3 casos

Trichomonas:4 casos

Gardnerella:1 caso

F.- Parámetros hematológicos:

	media ± DS (n:153)
Leucocitos	6.200 ± 1.400
hematies	4.49 ± 0.32 millones
hemoglobina	14.0 ± 0.8
hematocrito	39.87 ± 2.36
plaquetas	252.000 ± 48.000

G.- Parámetros hormonales:

	media ± error estándar
Estradiol(n:149)	27.4 ± 2.4 pg/ml
Estrona(n:84)	21.6 ± 2.6 pg/ml
SDHEA(n:150)	116.3 ± 6.1 µg/dl
Androstendiona(n:147)	72.2 ± 4.6 ng/dl
Testosterona(n:145)	643.5 ± 38.2 pg/ml

III.5. Prueba de estimulación con progesterona

A la paciente se le indicaba que a partir del día siguiente a la extracción de sangre para estudio hematológico y hormonal, iniciara la toma de un comprimido de 5 mg de medroxiprogesterona (Progevera 5mg comprimidos, de los laboratorios UPJOHN FARMOQUIMICA, S.A.) cada 12 horas durante 7 días consecutivos, y que después suspendiera la medicación. La paciente era informada previamente, que tras suspender la medicación se podía producir un sangrado en mayor o menor cantidad, que no tendría que alarmarla, pero del cual debía de comunicar a su ginecólogo en la siguiente visita, prevista a los 30 días de la anterior.

Cuando la paciente llegaba a la visita era informada de los resultados citológicos y analíticos y nos informaba del resultado del test.

Se consideró test positivo cualquier cantidad de sangrado que se produjera a partir del inicio de la toma del gestágeno.

III.5.1. Estudio de los test positivos.

III.5.1.1. Estudio histológico

Las pacientes que tras la prueba de estimulación con progesterona habían presentado sangrado, eran remitidas a las consultas de ginecología de Hospital Principe de Asturias para

realizar biopsia de endometrio.

Para la biopsia de endometrio hemos utilizado un espéculo o valvas para separar la vagina y unas pinzas de garfio para traccionar del cuello. Como legra hemos utilizado la cureta de Novak que consiste en una cánula metálica de 4-6 mm de diámetro con una apertura en forma de dientes de sierra¹⁰⁰. Previamente a la introducción de la cureta hemos realizado una exploración ginecológica para conocer la posición del útero y hemos sondado la cavidad con un histerómetro. En los casos de estenosis cervical hemos practicado dilatación cervical con tallos metálicos de Hegar. En un caso fue preciso utilizar gel de prostaglandinas (Prepidil gel, Dinoproston 0.5 mg en 2.5 ml de excipiente, UPJOHN FARMOQUIMICA S.A.).

La intención en todos los casos ha sido obtener una muestra de endometrio de cara anterior y otra de cara posterior. Cuando se ha obtenido muestra suficiente, habitualmente, tenía forma de tira o cinta. En el caso de no obtener material de cara anterior ni posterior, se realizó raspado de caras laterales.

Las muestras fueron procesadas según la siguiente técnica: Las biopsias endometriales se reciben en solución de formol al 10% (considerando el formol comercial al 35-40% como del 100%) no tamponado. Se incluyen en parafina mediante un procesador automático con sistema de vacío, durando el proceso de deshidratación y la inclusión en parafina 12 horas. A los bloques de parafina se les practica cortes de 4-5 micras de espesor con

un microtomo manual y se tiñen con hematoxilina y eosina y técnica de PAP

Los resultados obtenidos los hemos clasificado en:

- No representativa: Muestra insuficiente.
- Endometrio atrófico o inactivo, que en algunas ocasiones incluía fragmentos de miometrio. El epitelio superficial esta adelgazado y al propio tiempo las glándulas se estrechan y se hacen más escasas en el estroma, el cual, toma un aspecto fibrótico¹⁶⁸.
- Endometrio proliferativo: El epitelio superficial, al igual que el glandular, aumenta en altura y se hace cilíndrico, apareciendo numerosas figuras mitóticas¹⁶⁸.

La hoja de recogida de datos para los test positivos se continua con los siguientes datos:

- Duración del sangrado: Expresado en días, desde que se inició hasta que dejo de sangrar completamente.
- Cantidad: variable cualitativa con 3 categorías fácilmente reconocibles por la mujer.
- Más que una regla.

- Como una regla.

- Menos que una regla.

- Período de latencia entre test y sangrado. Contando como el día primero el primer día sin tratamiento, días entre el final de la prueba de estimulación y el inicio del sangrado.

- Tiempo entre inicio de sangrado y estudio histológico: expresado en días.

- Histerometría: medido con histerómetro metálico en cms.

- Dolor al realizar la biopsia: Variable cualitativa con 4 categorías, según la propia paciente.

- No dolor.

- Dolor +: dolor tolerable.

- Dolor ++: dolor considerado como intenso, no soportable.

- Dolor +++: máxima intensidad del dolor, según criterio de la paciente.

III.5.1.2. Segundo test de estimulación

A los pacientes con test de gestágenos positivos, tras estudio histológico y al menos 3 meses (media de 7 meses) después del primer test, se le propuso realizar una segunda prueba de estimulación de progesterona. La prueba consistió en la misma pauta que la primera. Se pudo realizar la segunda prueba en el 68.3% de los test positivos, y no se realizó en el resto, por negarse a ello en un caso, por haber iniciado tratamiento hormonal sustitutivo en otro, y por no localizarla en un tercero.

III.6. Análisis

III.6.1. Método epidemiológico.

La epidemiología es una ciencia que trata sobre la comprensión de todos los factores relacionados con la incidencia de la enfermedad en la población. La causa de la enfermedad se establece, generalmente, en términos de asociaciones y la medida de las asociaciones se valora en forma de comparaciones de riesgo¹³⁰.

La cuantificación de riesgos se ha determinado mediante razón de predominio ("odds ratio" en la literatura anglosajona) de un hecho o enfermedad en el grupo de riesgo. Se trata de una medida del riesgo¹⁶⁹ de padecer la enfermedad (en nuestro caso ,presentar metrorragia) cuando se esta expuesto a un factor.

Se ha equiparado el concepto de riesgo relativo (RR) con la razón de predominio, aunque se trata de una relación de prevalencias y no de incidencias. La razón de predominio para cada factor, tanto en el análisis univariante como en el multivariante, se acompaña de un intervalo de confianza (IC) con un límite de seguridad del 95% ($p < 0.05$).

III.6.2. Análisis estadístico.-

Para la comparación de variables cualitativas hemos utilizado la prueba de Chi cuadrado. Si la tabla es de 2x2 y el efectivo total de la muestra no llegó a 200 individuos se realizó automáticamente la corrección de Yates. Si el número de celdas con frecuencias teóricas inferiores a 5 superó el 20% del total de casillas se utilizó el test exacto de Fisher, que nos da un valor exacto de la probabilidad y no un valor aproximado. Para hallar los riesgos relativos e intervalos de confianza hemos empleado la técnica regresión logística univariante.

Para la comparación de medias hemos aplicado la "t" de Student y en el caso de variables no homogéneas con corrección de Welch. Cuando los datos no se ajustan a una curva de Gauss, como lo demuestra la aplicación de la prueba de Kolmogorov-Smirnov hemos utilizado la prueba no paramétrica de Mann-Whitney. Concretamente la hemos utilizado en la comparación de las medias de los grupos para E1, E2, androstendiona y en los años de menopausia.

Para analizar la presencia de una relación lineal entre dos variables numéricas hemos utilizado el parámetro denominado coeficiente de correlación de Pearson.

Para establecer la relación entre una variable cualitativa como dependiente y varias cualitativas o cuantitativas como independientes hemos utilizado la técnica de regresión logística multivariante, permitiéndonos en este último caso presentar modelos logísticos como herramienta para determinación de factores de riesgo¹⁷⁰.

La seguridad en la significación estadística será como mínimo del 95%

Para el análisis estadístico hemos utilizado un ordenador personal compatible GOOD 286 (Profex electronic GmbH&Co. Corea). El programa estadístico usado ha sido el SIGMA de Horus Hardware S.A.. Para la técnica de regresión logística hemos empleado el programa R-SIGMA también de Horus Hardware S.A.

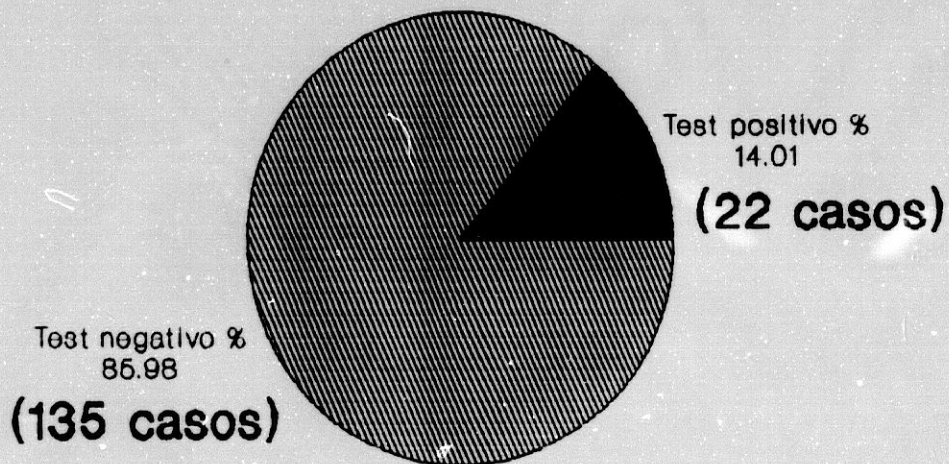
IV

RESULTADOS

IV.1. Test de gestágenos.

La prueba de la estimulación con progesterona a pacientes postmenopáusicas, dividió en dos subgrupos a la población inicial. El grupo que ha presentado hemorragia por privación se ha convertido en el grupo estudio y el que no ha sangrado en el grupo control. De 157 pacientes sometidas al test el 14.01% (22 casos) sangró y el 85.98% (135 casos) no sangró(Figura IV. 1.)

Figura IV. 1. Proporciones de respuesta al test.

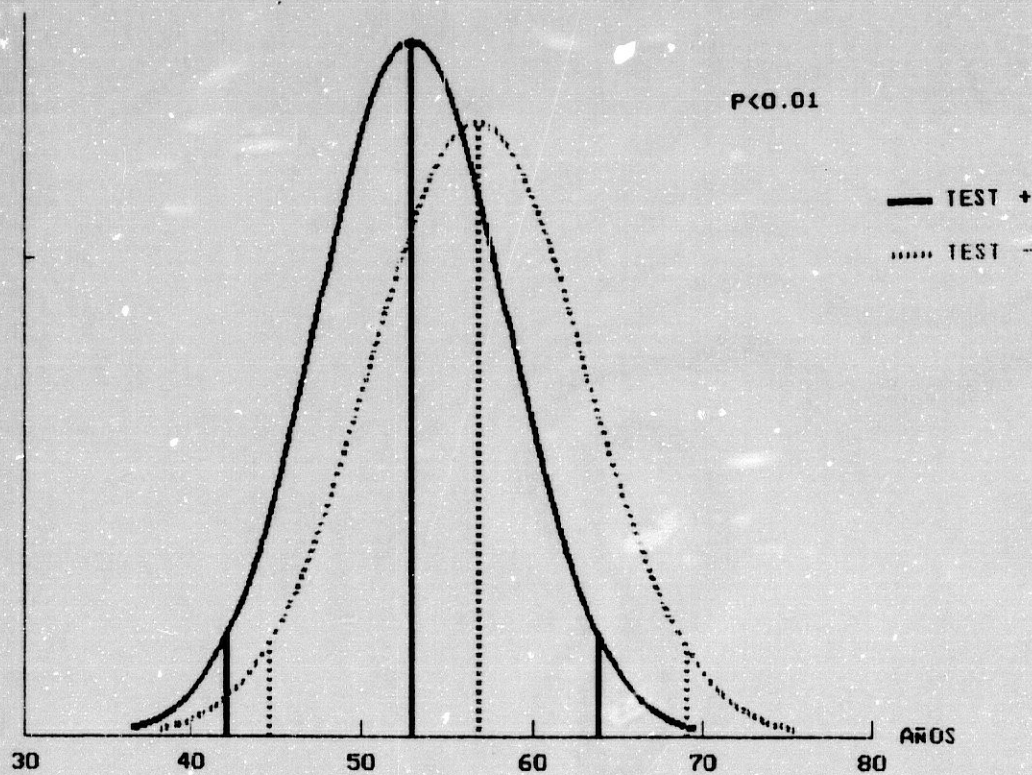


IV.1.1. Datos de la anamnesis

IV.1.1.1. Variables cuantitativas

Edad. La edad media de los pacientes seleccionados por el test mediante provocación de hemorragia por supresión (grupo estudio) fue de 53 ± 5.5 (media \pm DS), frente a 56 ± 6.2 media \pm DS) para las pacientes que no sangraron (grupo control) ($p < 0.01$).
Figura IV. 2.

Figura IV. 2. Media de edades de los grupos.



El grupo de pacientes con ≥ 51 años (Tabla IV. I.), tienen menos riesgo de sangrar que las pacientes más jóvenes, con un riesgo relativo de 0.25 (IC-95%: 0.09-0.66.) ($p < 0.01$)

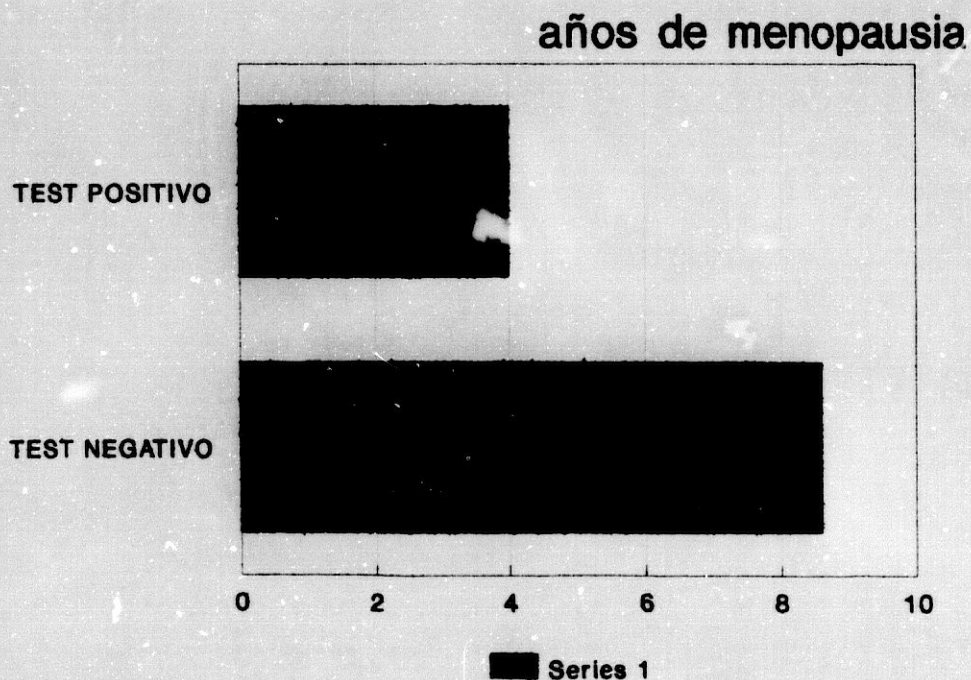
Tabla IV. I. Respuesta al test según la edad.

	test +		test -	
	n	%	n	%
≥ 51 años	13	59.0%	115	85.1%
< 51 años	9	40.9%	20	14.8%
Total	22		135	

$p < 0.01$ RR 0.25; IC-95% 0.09-0.66

Años de menopausia. La media de años transcurridos desde la última regla para el grupo estudio fue de 4.0 ± 0.8 (media \pm error estándar), frente a 8.6 ± 0.5 (media \pm ES) del grupo control ($p < 0.001$). Figura IV. 3)

Figura IV. 3. Años de menopausia transcurridos



$P < 0.001$

Las pacientes con ≥ 5 años de menopausia tienen significativamente ($p < 0.001$) menos riesgo de sangrar, con un RR:0.13 (IC-95%:0.04-0.39). (Tabla IV. II)

Tabla IV. II. Respuesta al test para $>$ de 5 años de menopausia

	Test +		Test -	
	n	%	n	%
≥ 5 años	5	22.7%	92	68.1%
< 5 años	17	77.2%	43	31.8%
Total	22		135	

$p < 0.001$ RR:0.13; IC-95%: 0.04-0.39.

La media de los ciclos en el grupo estudio es menor que en el control(27.7 ± 2.5 vs 29.3 ± 5.2)(media \pm DS)($p < 0.05$). El resto de antecedentes personales, obstétricos y ginecológicos, no representan diferencias significativas entre los dos grupos. (Tabla IV. III)

Tabla IV. III. Variables cuantitativas de la anamnesis.

	Test + media \pm DS(n:22)	Test - media \pm DS(:135)	p
Edad:	53 \pm 5.5	56.7 \pm 6.2	p<0.01
Menarquia:	12.9 \pm 1.5	13.0 \pm 1.7	NS
Duración de reglas:	4.7 \pm 1.7	4.5 \pm 1.7	NS
Ciclos	27.7 \pm 2.5	29.3 \pm 5.2	p<0.05
Edad menopausia	48.9 \pm 3.5	48.1 \pm 4.6	NS
Años de menopausia	4.0 \pm 0.8*	8.6 \pm 0.5*	p<0.001
Gestaciones	3.5 \pm 1.1	3.7 \pm 1.9	NS
Abortos	0.4 \pm 0.6	0.4 \pm 0.7	NS
Partos	3.0 \pm 1.0	3.3 \pm 1.8	NS
Cesáreas	0.09 \pm 0.06*	0.02 \pm 0.01*	NS
Gemelares	0.09 \pm 0.06*	0.03 \pm 0.01*	NS

*Error estándar

IV.1.1.1. Variables cualitativas

Ninguna de las 8 variables cualitativas obtenidas por la anamnesis diferenciaron al grupo estudio del control (Tabla IV. IV). Reseñar que las diabéticas presentaron una edad media de 61.4 \pm 4.6 (media \pm DS) años frente a 55.9 \pm 6.2 años de las no diabéticas (p<0.01), y que la hipertensa presenta una edad media de 58.8 \pm 7.1 años, siendo de 55.5 \pm 5.7 años para las

normotensas ($p < 0.05$). También encontramos que la media del IMC de la hipertensa es de 29.6 ± 4.1 , y para la normotensa de 28.0 ± 4.1 ($p < 0.05$).

Encontramos una asociación significativa ($p < 0.05$) entre ser fumadora actualmente y haber utilizado anticonceptivos orales durante la vida reproductiva (figura III. 3.). La media de edad de las que han usado anticonceptivos es de 52.6 ± 4.9 años frente a 57.2 ± 6.2 años de las que no la usaron ($p < 0.001$)

Tabla IV. IV. Variables cualitativas de la anamnesis

	Test +		Test -		
	n	% (n:22)	n	% (n:135) p	
Hipermenorrea	8	36.3%	43	31.8%	NS
Dismenorrea	7	31.8%	50	37.0%	NS
Diabetes	1	4.5%	8	5.9%	NS
Hipertensión	5	22.7%	30	22.2%	NS
Anteced. legrado	3	13.6%	17	12.5%	NS
Anteced. pólipos	4	18.1%	25	18.5%	NS
Tabaco	1	4.5%	10	7.4%	NS
Anticon. oral	5	22.7%	28	20.7%	NS

IV.1.2. Datos constitucionales

Peso. La media del peso de las pacientes que sangran con respecto a las que no sangran no representa diferencias significativas, aunque el grupo de pacientes con un peso superior a 80 Kg presentan un riesgo relativo de 7.23 veces superior de sangrar ($p < 0.001$) (IC-95%: 2.29-22.78). Tabla IV. V.

Tabla IV. V. Respuesta al test para las pacientes de >80 Kg

	Test +		Test -	
	n	%	n	%
Peso > 80 Kg	7	31.8%	8	6.0%
Peso ≤ 80 Kg	15	68.1%	124	93.9%
Total	22		132	

$p < 0.001$ RR 7.23; IC-95%: 2.29-22.78

Talla. La talla media del grupo estudio fue de 153.8 ± 7.3 (media \pm DS) siendo de 153.6 ± 6.3 para el grupo control, sin que existieran diferencias significativas.

El test de gestágenos nos pone de relieve a una subpoblación con un IMC (Kg/m^2) por encima de 32.5, ya que representa un riesgo de sangrar 3.16 veces superior a las pacientes con un IMC inferior (IC-95%: 1.06-9.39) ($p < 0.05$). Tabla IV. VI.

Tabla IV. VI. Índice de masa corporal y test.

	Test +		Test -	
	n	%	n	%
IMC > 32.5	6	27.2%	14	10.6%
IMC ≤ 32.5	16	72.7%	118	89.3%
Total	22		132	

p<0.05 RR:3.16; IC-95%:1.06-9.39.

La media del IMC de las pacientes que sangraron fue de 28.6 ± 5.7, mientras que para las que no sangraron de 28.3 ± 3.6, no existiendo diferencias significativas.

Al aumentar la edad, aumenta el IMC con una $r:+0.172$ ($p<0.05$).

IV.1.3. Datos de la exploración ginecológica

Ni por el tamaño uterino, ni por la presencia de tumoraciones anexiales, se pudo distinguir el grupo estudio del grupo control.

IV.1.4. Datos de la triple toma citológica

Valoración hormonal. Encontramos diferencias significativas ($p < 0.01$) entre la valoración hormonal citológica (atrófica, intermedia y estrogénica) y el test de gestágenos. Agrupando las pacientes con citologías atróficas y las intermedias como "no estrogénicas" y comparándolas con las pacientes con citologías estrogénicas, encontramos que este grupo de pacientes con citologías estrogénicas se asocian significativamente ($p < 0.01$) al test positivo con un RR de 5.67 (IC-95%:1.85-17.38). Tabla IV. VII.

Tabla IV. VII. Valoración hormonal citológica y test.

	Test +		Test -	
	n	%	n	%
Estrogénica	7	36.8%	11	9.3%
No estrogénica	12	63.1%	107	90.6%
Total	19		118	

$p < 0.01$ RR:5.67 IC-95%:1.85-17.38.

Para las valoraciones **morfológicas y microbiológicas** no encontramos diferencias significativas.

IV.1.5. Datos hematológicos

No encontramos diferencias significativas. (Tabla IV. VIII.)

Tabla IV. VIII. Parámetros hematológicos.

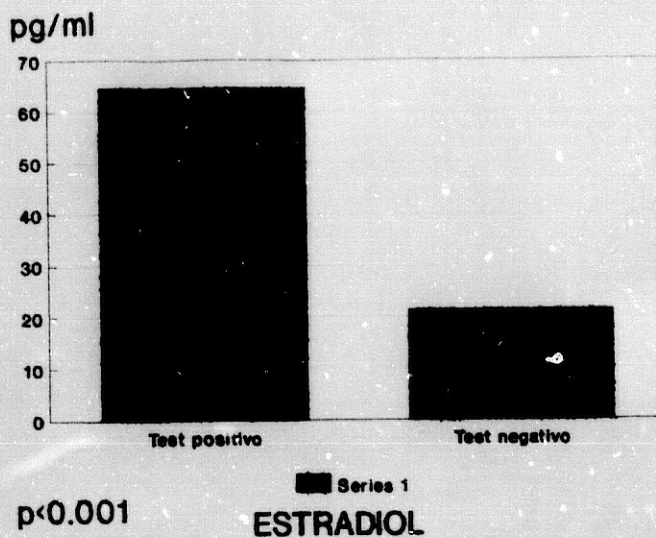
	Test +	Test -	
	Media ± DS(n:22)	Media ± DS(n:131)	p
Leucocitos(mm ³)	5.800 ± 1.300	6.200 ± 1.500	NS
Hematies(mm ³)	4.5 ± 0.3*	4.4 ± 0.3*	NS
Hemoglobina(g%)	13.9 ± 0.7	14.1 ± 0.8	NS
Hematocrito(%)	40.0 ± 2.0	39.8 ± 2.4	NS
Plaquetas(mm ³)	258.000 ± 40.000	251.000 ± 49.000	NS

*=millones

IV.1.6. Datos hormonales

Estradiol. Existen diferencias significativas entre la media de los niveles del E2 en sangre 64.5 ± 14.0 pg/ml (media ± error estándar), frente a la del grupo control 21.3 ± 0.9 pg/ml (media ± error estándar)($p < 0.001$). (Figura IV. 4).

Figura IV. 4. Media de los niveles de estradiol circulantes.



La mujer con más de 40 pg/ml de E2 tienen una asociación altamente significativa ($p<0.001$) con el grupo estudio, presentando un riesgo relativo de sangrar de 8.13, con un IC-95%:2.67-24.72.(Tabla IV. IX.).

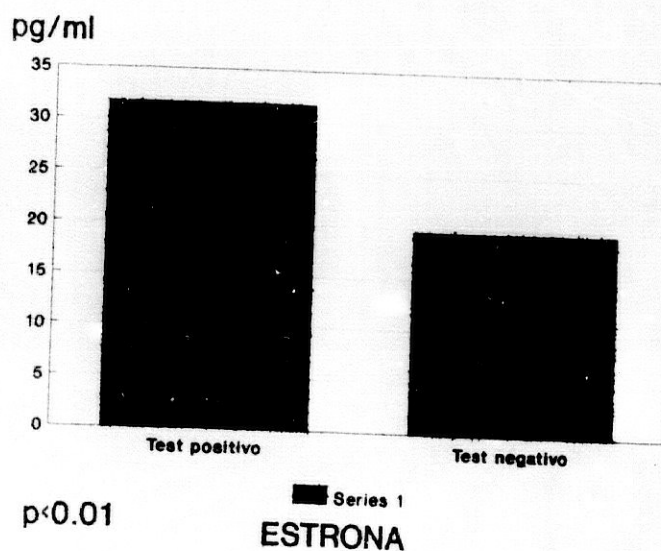
Tabla IV. IX. Asociación entre niveles de estradiol y test.

	Test +		Test -	
	n	%	n	%
E2 > 40 pg/ml	8	38.0%	9	7.0%
E2 ≤ 40 pg/ml	13	61.9%	119	92.9%
Total	21		128	

$p<0.001$ RR:8.13, IC-95%:2.67-24.72

Estrona. La media de las cifras en suero de la estrona del grupo estudio es significativamente ($p < 0.01$) mas alta que la del grupo control (31.7 ± 7.7 pg/ml vs 19.6 ± 2.6 pg/ml)(media \pm error estándar).Figura IV. 5.

Figura IV. 5. Media de los niveles de estrona circulantes.



Los pacientes con más de 13 pg/ml de E1 en sangre presentan una asociación significativa con el grupo estudio($p < 0.05$), con un RR de 7.54;(IC-95%:1.57-36.26).Tabla IV. X.

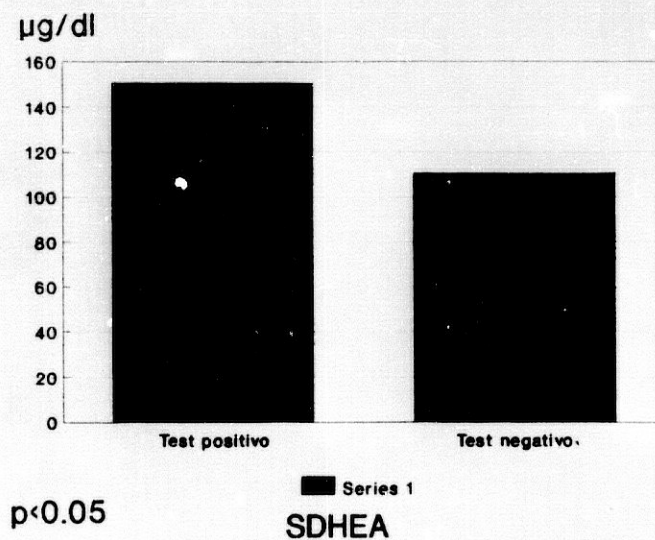
Tabla IV. X. Asociación entre niveles de estrona y test.

	Test +		Test -	
	n	%	n	%
El > 13 pg/ml	12	85.7%	31	44.2%
El ≤ 13 pg/ml	2	14.28%	39	55.7%
Total	14		70	

p < 0.05 RP. 7.54, IC-95%: 1.57-36.26

SDHEA. Los niveles medios de SDHEA en suero en el grupo estudio son de 150.5 ± 17.8 $\mu\text{g/dl}$ (media \pm error estándar), siendo para el grupo control de 110.4 ± 6.41 $\mu\text{g/dl}$ ($p < 0.05$). (Figura IV. 6.).

Figura IV. 6. Media de los niveles de SDHEA circulantes.



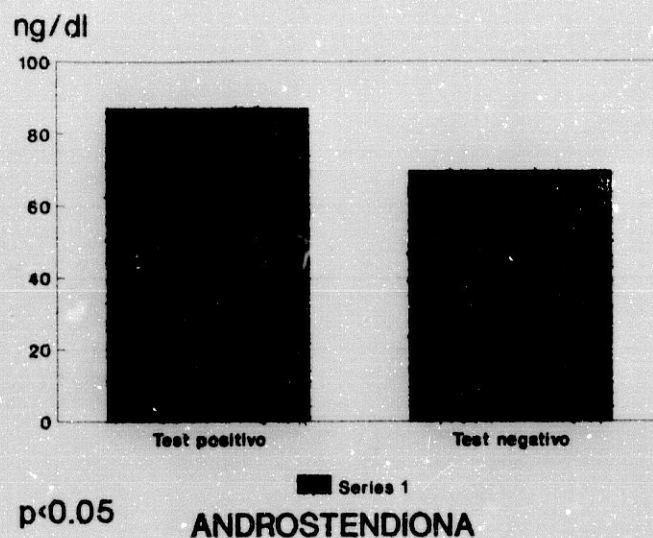
El grupo de postmenopáusicas con niveles en suero por encima de 145 µg/dl de SDHEA, presentaron una asociación significativa con el test positivo ($p < 0.01$) con un RR de 3.6 superior al grupo con nivel inferior (IC-95%:1.42-9.12). (Tabla IV. XI).

Tabla IV. XI. Asociación entre niveles de SDHEA y test.

	Test +		Test -	
	n	%	n	%
SDHEA > 145 µg/dl	12	54.5%	32	25%
SDHEA ≤ 145 µg/dl	10	45.4%	96	75%
Total	22		128	
p < 0.01 RR: 3.6, IC-95%: 1.42-9.12				

Androstendiona. La media de los niveles en suero de androstendiona fue de 87.0 ± 11.2 ng/dl (media \pm error estándar) para el grupo estudio y de 69.6 ± 5.1 ng/dl para el control, ($p < 0.05$). (figura IV. 7.)

Figura IV. 7. Media de los niveles de androstendiona circulantes



Una división de la población en 2 grupos según los niveles de androstendiona sean iguales o inferiores a 100 ng/dl o superiores, nos permite descubrir un riesgo para sangrar de 3.69 para el grupo con > 100 ng/dl, con respecto al grupo de ≤ 100 ng/dl (IC-95%:1.42-9.58)($p < 0.01$). Tabla IV. XII.

Tabla IV. XII. Asociación niveles de androstendiona y test.

	Test +		Test -	
	n	%	n	%
Andros.> 100 ng/dl	10	45.4%	23	18.4%
Andros.≤ 100 ng/dl	12	54.5%	102	81.6%
Total	22		125	

p<0.01 RR:3.69, IC-95%:1.42-9.58

Testosterona. No encontramos diferencias significativas con respecto a la media de los niveles en sangre de testosterona en ambos grupos (tabla IV. XIII).

Tabla IV. XIII. Resumen de los niveles hormonales en suero.

	Test + media ± E.S.	Test - media ± E.S.	p
E2 pg/ml	64.5 ± 14.0	21.3 ± 0.9	p<0.001
E1 pg/ml	31.7 ± 7.7	19.6 ± 2.6	p<0.01
SDHEA µg/dl	150.5 ± 17.8	110.4 ± 6.4	p<0.05
Androst.ng/dl	87.0 ± 11.2	69.6 ± 5.1	p<0.05
Testos.pg/ml	800 ± 112.7	615.5 ± 40.0	NS

E.S.= error estándar.

Androst.=androstendiona

testos=testosterona

Encontramos una asociación significativa (p<0.05) entre el nivel en sangre de testosterona superior a 985 pg/ml y el grupo estudio, con un RR de 3.56, (IC-95%:1.34-9.45). (Tabla IV. XIV.).

Tabla IV. XIV. Asociación entre niveles de testosterona y test

	Test +		Test -	
	n	%	n	%
testos. >985 pg/ml	9	40.9%	20	16.2%
testos. ≤985 pg/ml	13	59.0%	103	83.7%
Total	22		123	

p<0.05 RR 3.56, IC-95%:1.34-9.45

IV. 2. Factores de riesgo.

Los datos procedentes de la anamnesis, exploración antropométrica, exploración ginecológica, citología vaginal y de la medición hematológica-endocrina, han sido valorados como factores para el sangrado por supresión tras la prueba de estimulación de progesterona. Se ha utilizado para su valoración la prueba de regresión logística, que utiliza como variable dependiente una variable cualitativa y como independiente permite usar variables cualitativas o cuantitativas. Hemos transformado en cualitativas la mayoría de las variables cuantitativas, bien por similitud con los factores de riesgo del cáncer de endometrio, o bien por interés de la significación estadística. Algunos factores, como los hematológicos en los que no encontramos puntos de corte de interés epidemiológico, los hemos incluido como variables cualitativas con valores patológicos por exceso o defecto.

Un total de 33 factores han sido valorados en el grupo estudio con relación al grupo control, con un carácter **univariante** (tabla IV. XV.).

Tabla IV. XV. Regresión logística univariante.

	Test + %	Test - %	RR(IC-95%)	p
DATOS DE LA ANAMNESIS.				
Edad(≥5 años)	59%	85.1%	0.25(0.09-0.66)	p<0.01
Menarquia(≤12 años)	45.4%	37.0%	1.41	NS
Duración-R(>7 días)	13.6%	11.8%	1.17	NS
Ciclos(≥30 días)	27.2%	46.6%	0.40	NS
Cantidad-R(hiper)	36.3%	31.8%	1.22	NS
Dismenorrea	31.8%	37.0%	0.79	NS
Menopausia(>52 años)	13.6%	17.0%	0.76	NS
Años de menop.(≥5 años)	22.7%	68.1%	0.13(0.04-0.39)	p<0.001
Diabetes	4.5%	5.9%	0.75	NS
Hipertensión	22.7%	22.2%	1.02	NS
Anteced. legrado	13.6%	12.5%	1.09	NS
anteced. pólipos	18.1%	18.5%	0.97	NS
Gestaciones(nuligesta)	0%	3.7%	----	NS
Abortos(si)	31.8%	31.1%	1.03	NS
Partos(>3)	31.8%	40.0%	0.7	NS
Cesáreas(si)	9.0%	2.2%	4.4	NS
Gemelares(si)	9.0%	3.7%	2.6	NS
DATOS CONSTITUCIONALES.				
Peso(>80Kg)	31.8%	6.0%	7.23(2.29-22.78)	p<0.001
Talla(≤150cm)	45.4%	37.1%	1.41	NS
IMC(>32.5)	27.2%	10.6%	3.16(1.06-9.39)	p<0.05

DATOS DE LA EXPLORACION GINECOLOGICA.

Utero(atr6fico)	31.8%	45.9%	0.54	NS
-----------------	-------	-------	------	----

DATOS DE LA TRIPLE TOMA CITOLOGICA

Hormonal(estrog6nica)	36.8%	9.3%	5.67(1.85-17.38)	p<0.01
Infecci6n	13.6%	3.7%	4.01	NS

DATOS HEMATOLOGICOS

Leucocitos($\leq 4.800/ml$)	27.2%	14.5%	2.21	NS
Hematies($\leq 4.2mill/ml$)	9.0%	18.3%	0.44	NS
Hematocrito($\leq 37\%$)	9.0%	9.9%	0.90	NS

DATOS HORMONALES

E2(>40pg/ml)	38.0%	7.0%	8.13(2.67-24.72)	p<0.001
E1(>15pg/ml)	85.7%	44.2%	7.54(1.57-36.26)	p<0.05
SDHEA(>145 $\mu g/dl$)	54.5%	25.0%	3.6 (1.42-9.12)	p<0.01
Androst.(>100ng/dl)	45.4%	18.4%	3.69(1.42-9.58)	p<0.01
Testos.(>985pg/ml)	40.9%	16.2%	3.56(1.34-9.45)	p<0.05

IV.2.1. Modelo estadístico

De los 33 factores estudiados, hemos obtenido 10 factores que contribuyen significativamente a la aparici6n del sangrado tras el test.

Entre los 10 factores de riesgo que intervienen en el modelo logístico con carácter univariante y significativo, hemos obtenido el mejor modelo multivariante con 4 factores, que producirán un efecto **significativo e independiente** sobre el resultado del test. Estos factores son: El índice de masa corporal, los niveles de estradiol en plasma, la valoración hormonal estrogénica de la citología vaginal y los años de menopausia transcurridos. (Tabla IV. XVI).

Tabla IV. XVI. Análisis multivariante de los factores de riesgo.

	RR ajust.	IC-95%	p
IMC(>32.5)	6.60	1.52-28.50	p<0.05
E2(>40pg/ml)	12.01	2.46-58.55	p<0.01
Cito-estro	8.72	2.05-37.09	p<0.01
Años-menop(<5)	0.11	0.02-0.45	p<0.01

IMC= índice de masa corporal (Kg/m²)

cito-hormo=valoración estrogénica de la citología vaginal

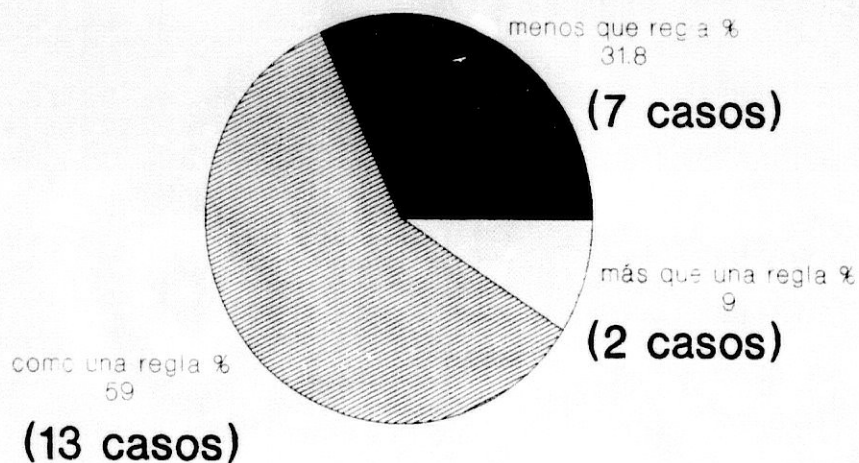
Años-menop=años de menopausia transcurridos

El aumento de la masa corporal, el estradiol circulante y la presencia de citologías hormonales estrogénicas, se comportan como factores de riesgo, mientras que los años de menopausia actúan como protectores.

IV.3. Análisis de la paciente "test positivo".

La duración media del sangrado fue de 4 ± 2.2 días (media \pm D.S.) . La cantidad del sangrado se considero según su relación con una regla normal, menos que una regla el 31.8% (7 casos), como una regla normal el 59.0% (13 casos), y más que una regla el 9.0% (2 casos). (Figura IV. 7.).

Figura IV. 8. Sangrado de las pacientes "test positivo".



El tiempo medio transcurrido entre el final del test y el inicio del sangrado fue de 4.3 ± 1.0 (media \pm error estándar), con un mínimo de 0 y un máximo de 20 días.

IV.3.1. Estudio anatomopatológico

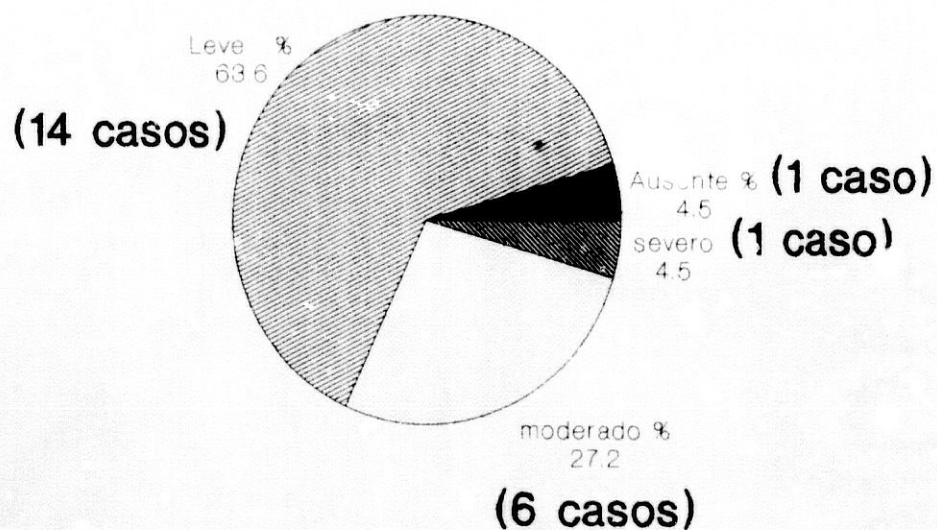
Con una media de 29.4 ± 19.1 días (media \pm desviación estándar) desde el inicio del sangrado, en los test positivos, realizamos una biopsia de endometrio para descartar patología subyacente, y encontramos los resultados de la Tabla IV. XVII.

Tabla IV. XVII. Resultados histológicos.

	n	%
Endometrio atrófico	18	81.8%
endometrio proliferativo	1	4.5%
biopsia no representativa	3	13.6%
Total	22	

La media de la histerometría fue de 6.8 ± 1.0 (media \pm DS). El dolor producido por la práctica de la biopsia fue considerado como despreciable en el 4.5%, como leve en 63.6%, como moderado en 27.2% y como severo en el 4.5%. (Figura IV. 9.).

Figura IV. 9. Valoración del dolor por la biopsia.



IV.3.2. Seguimiento de la paciente "test positivo"

En el 86.3% de los test positivos (19 de 22) repetimos el test de gestágenos entre 3 y 10 meses después del primer test (media de 7 meses).

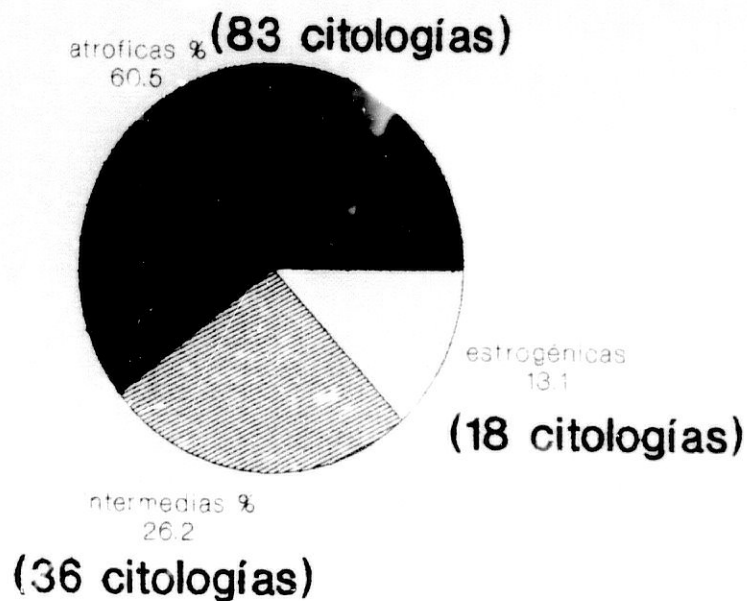
De los 19 test que se repitieron, 16 fueron en esta ocasión negativos y 3 positivos. Estas tres pacientes han seguido con gestágenos cíclicos mensuales, manteniendo solo una de ellas hemorragias por deprivación tras 3 ciclos consecutivos.

IV.4. Valoración hormonal de la citología en la postmenopausia.

Con el objeto de profundizar en el estudio de la respuesta del test de gestágenos, analizamos a continuación la valoración hormonal de la citología y los factores que modifican el epitelio vaginal en la postmenopausia.

De las 157 citologías realizadas, 137 fueron valorables hormonalmente. Un 60.5% (83 citologías) de las citologías vaginales valorables fueron consideradas atróficas desde el punto de vista hormonal, mientras que un 26.2% (36 citologías) fueron intermedias (predominio de células intermedias), y un 13.1% (18 citologías) estrogénicas (predominio de células intermedias con más del 10% de células superficiales). (Figura IV. 10.).

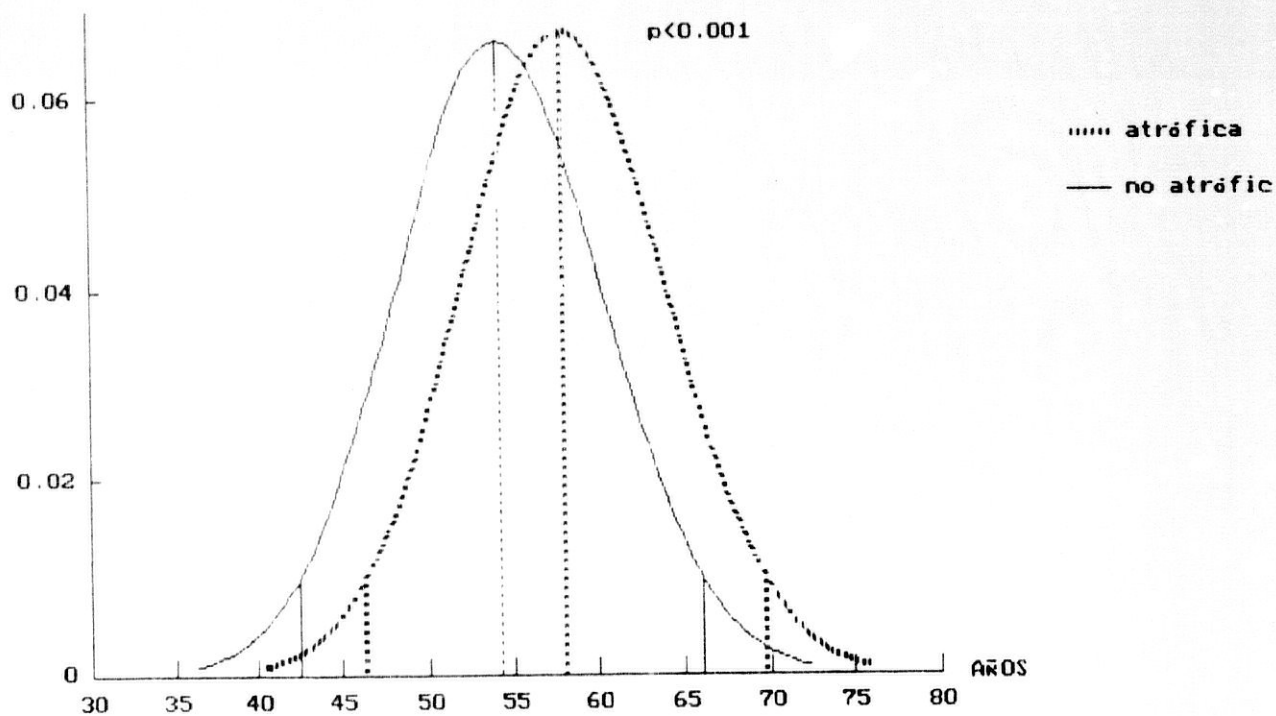
Figura IV. 10. Valoración hormonal de la citología vaginal



Como hemos expuesto previamente el grupo de pacientes postmenopáusicas que poseen citologías estrogénicas tienen más riesgo de presentar un test de gestágenos positivo.

La media de edad de las pacientes con citologías intermedias y estrogénicas es significativamente menor ($p < 0.001$) que la media del grupo atrófica (54.2 ± 6.0 vs 58.0 ± 5.9) (media \pm DS) (Figura IV. 11.).

Figura IV. 11. Media de edades según el resultado de la citología vaginal.



Hemos investigado los factores que influyen en la presencia de una citología vaginal atrófica o intermedia-estrogénica, y hemos descubierto los siguientes factores:

Edad. Al aumentar la edad en la postmenopausia disminuye la presencia de citologías intermedias-estrogénicas y aumenta la atrófica. Por encima de los 55 años existe un RR de 0.25($p < 0.001$) de encontrar una citología intermedia-estrogénica dentro de la población estudiada (IC-95%:0.12-0.52). (Tabla IV. XVIII)

Tabla IV. XVIII. Valoración hormonal citológica según edad

	intermedio-estrog.		atrófica	
	n	%	n	%
Edad >55 años	18	33.3%	55	66.2%
Edad ≤55 años	36	66.6%	28	33.7%
Total	54		83	

$p < 0.001$ RR:0.25, IC-95%:0.12-0.52

años de menopausia transcurridos. Las pacientes en las que la última regla ocurrió más de 5 años antes de la toma citológica, tiene menos posibilidades($p < 0.05$) de presentar una citología intermedio-estrogénica. RR: 0.39, (IC-95%:0.19-0.80).Tabla IV. XIX.)

Tabla IV. XIX. Valoración hormonal citológica según los años de menopausia.

	intermedio-estrog.		atrófica	
	n	%	n	%
>5 años de menop.	23	42.5%	54	65.0%
≤5 años de menop.	31	57.4%	29	34.9%
Total	54		83	

$p < 0.05$ RR:0.39, IC-95%:0.19-0.80

SDHEA. El poseer unos niveles en sangre de SDHEA por encima de 150 µg/dl, disminuye la posibilidad ($p < 0.01$) de encontrar citologías atróficas con un RR de 3.60, (IC-95%:1.60-8.07). Tabla IV. XX.

Tabla IV. XX. Valoración hormonal de la citología según los niveles circulantes de SDHEA.

	Intermedia-estrog.		atrófica	
	n	%	n	%
SDHEA >150µg/dl	22	41.5%	13	16.4%
SDHEA ≤150µg/dl	31	58.4%	66	83.5%
Total	53		79	

$p < 0.01$ RR:3.60, IC-95%:1.60-8.07

Androstendiona. Con niveles de androstendiona en sangre por encima de 40 ng/dl en la postmenopausia, existe un RR de 2.31, ($p < 0.05$) de encontrar una citología no atrófica (IC-95%:1.07-5.01)(Tabla IV. XXI.)

Tabla IV. XXI. Valoración hormonal de la citología según los niveles circulantes de androstendiona.

	intermedia-estrog.		atrófica	
	n	%	n	%
Androsten >40ng/dl	39	75.0%	44	56.4%
Androsten ≤40ng/dl	13	25.0%	34	43.5%
Total	52		78	

$p < 0.05$ RR:2.31, IC-95%:1.07-5.01

Testosterona. Los niveles de testosterona también intervienen en la presencia de células intermedias en la vagina de la postmenopausia. El poseer más de 320 pg/ml en sangre, determina un RR de 3.03 ($p < 0.05$) con un IC-95%:1.24-7.36.(Tabla IV. XXII).

Tabla IV. XXII. Valoración hormonal de la citología según los niveles circulantes de testosterona.

	intermedia-estrog.		atrófica	
	n	%	n	%
Testost. >320pg/ml	44	84.6%	49	64.4%
Testos. ≤320pg/ml	8	15.3%	27	35.5%
Total	52		76	

p<0.05 RR:3.03, IC-95%:1.24-7.36

Veamos una tabla resumen de los factores que influyen en el epitelio vaginal de la postmenopausia, analizados con carácter univariante (Tabla IV. XXIII)

Tabla IV. XXIII. Tabla resumen análisis univariante

Factores	Valoración hormonal intermedia-estrogénica		
	RR	IC	P
Edad >55 años	0.25	0.12-0.52	p<0.001
Años menop >5 años	0.39	0.19-0.80	p<0.05
SDHEA >150µg/dl	3.60	1.60-8.07	p<0.01
Androstendiona >40ng/dl	2.31	1.07-5.01	p<0.05
Testosterona >320pg/ml	3.03	1.24-7.36	p<0.05

A partir de este análisis univariante, hemos creado el mejor modelo multivariante con dos factores: la edad y los niveles en plasma de SDHEA. Estos 2 factores actúan de forma **independiente y significativa** en la aparición de células intermedias en el epitelio vaginal en la postmenopausia. (Tabla IV. XXIV)

Tabla IV. XXIV. Análisis multivariante (regresión logística).

Factores	Valoración hormonal intermedia-estrogénica		
	RR	IC	p
Edad >50años	0.32	0.15-0.68	p<0.01
SDHEA >150 µg/dl	2.79	1.20-6.50	p<0.05

Encontramos una relación significativa (p<0.05) con respecto a los niveles en plasma de testosterona, cuando es mayor de 1.000 pg/ml, RR:4.15 (IC-95%:1.38-12.5) con citología vaginal con menos del 10% de células superficiales, o más del 10%.

A partir de 2 años de menopausia el riesgo de encontrar citologías con >10% de células superficiales (estrogénicas) disminuye significativamente con respecto al grupo de <10% (p<0.05) con un RR de 0.21 (IC-95%:0.06-0.73) (Tabla IV. XXV)

Tabla IV. XXV. Citologías estrogénicas con relación a los años de menopausia.

	cito-estrogénica		cito-no estrogénica	
	n	%	n	%
≥2 años de menop.	13	72.2%	110	92.4%
<2 años de menop.	5	27.7%	9	7.5%
Total	18		119	

p<0.05 RR:0.21, IC-95%:0.06-0.73

IV.5. Correlaciones hormonales en la postmenopausia.

Debido a que existe una influencia significativa de los niveles hormonales de la menopausia y el test de gestágenos, vamos a exponer una serie de correlaciones encontradas en nuestra población que ayudan a explicar los resultados del test u del modelo expuesto.

Al aumentar la **edad** en la postmenopausia se produce un descenso significativo del E2 (R:-0.22), la SDHEA (R:-0.34), la androstendiona (R:-0.25) y la testosterona (R:-0.30). En las figuras IV. 12, 13, 14 y 15, vemos la representación gráfica de las líneas de regresión.

Figura IV. 12. Correlación edad-estradiol circulante.

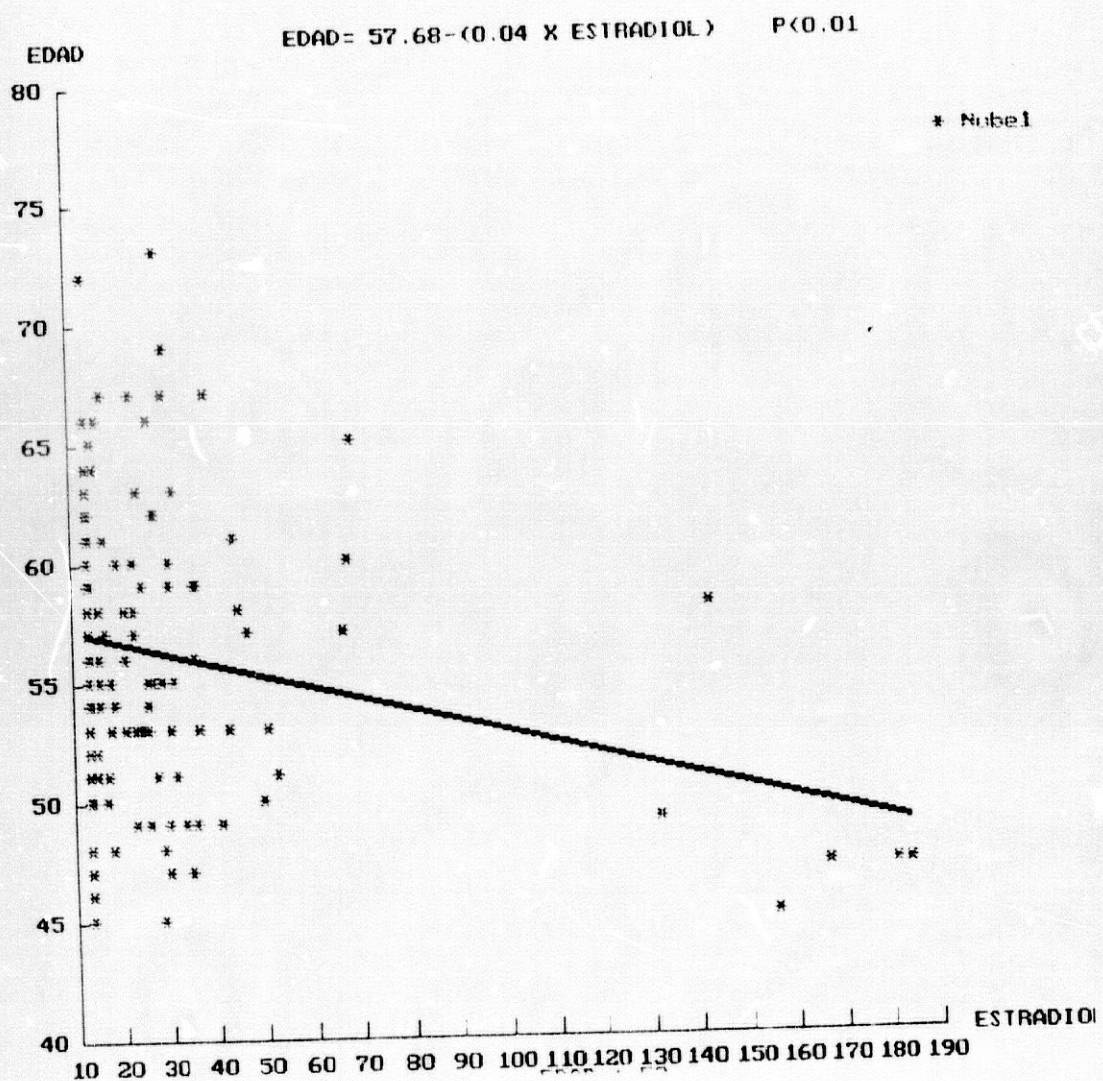


Figura IV. 13. Correlación edad-SDHEA circulante.

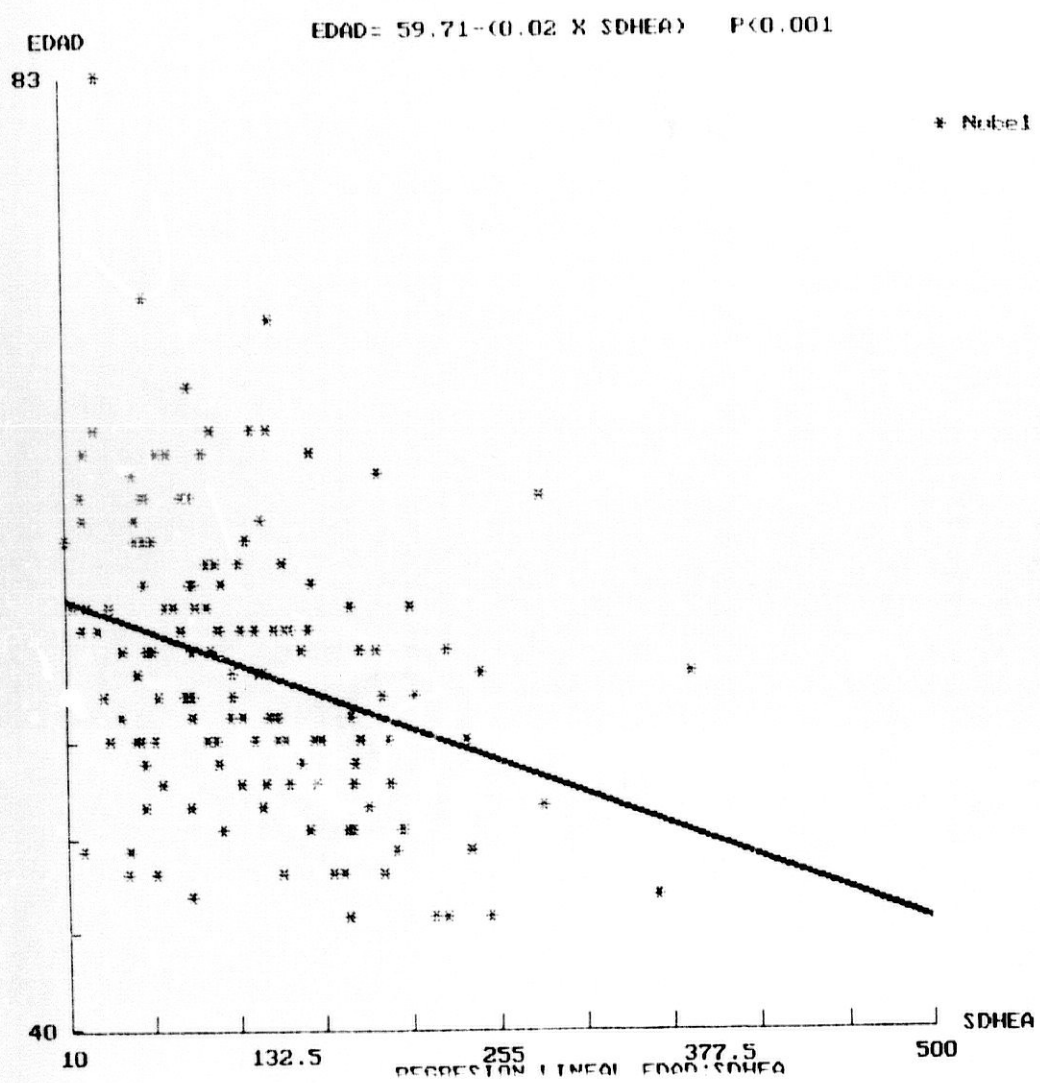


Figura IV. 14. Correlación Edad-Androstendiona circulante.

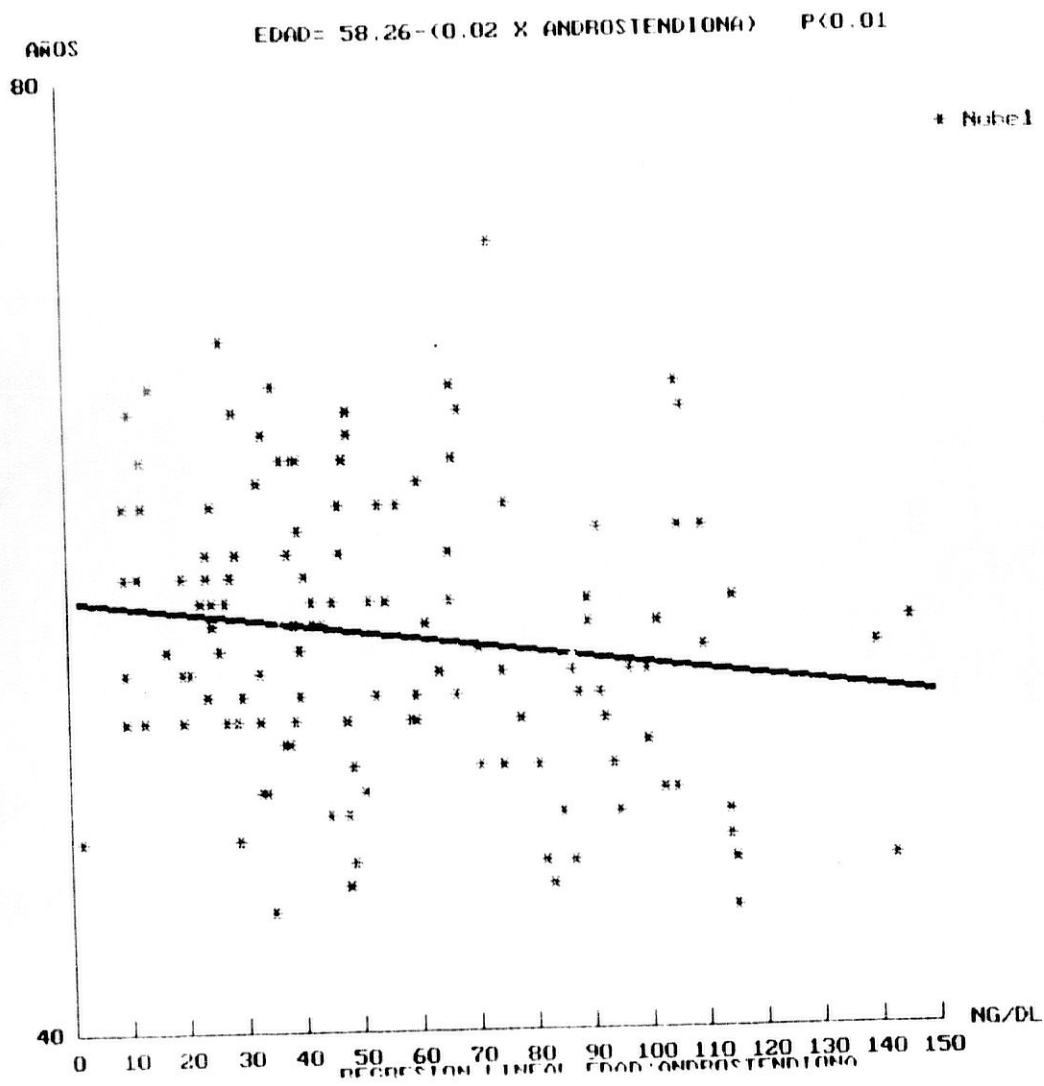
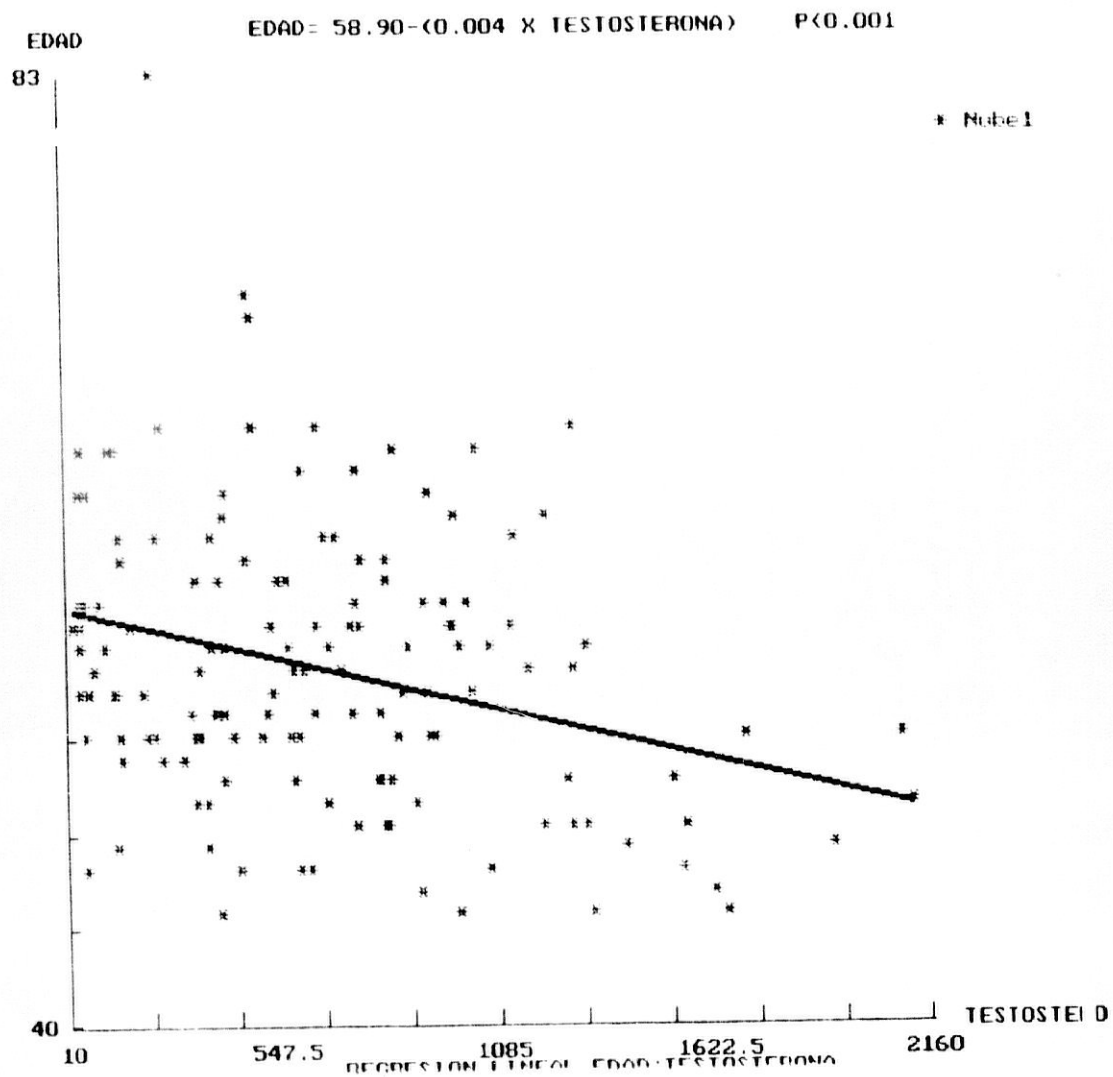


Figura IV. 15. Correlación edad-testosterona circulante.



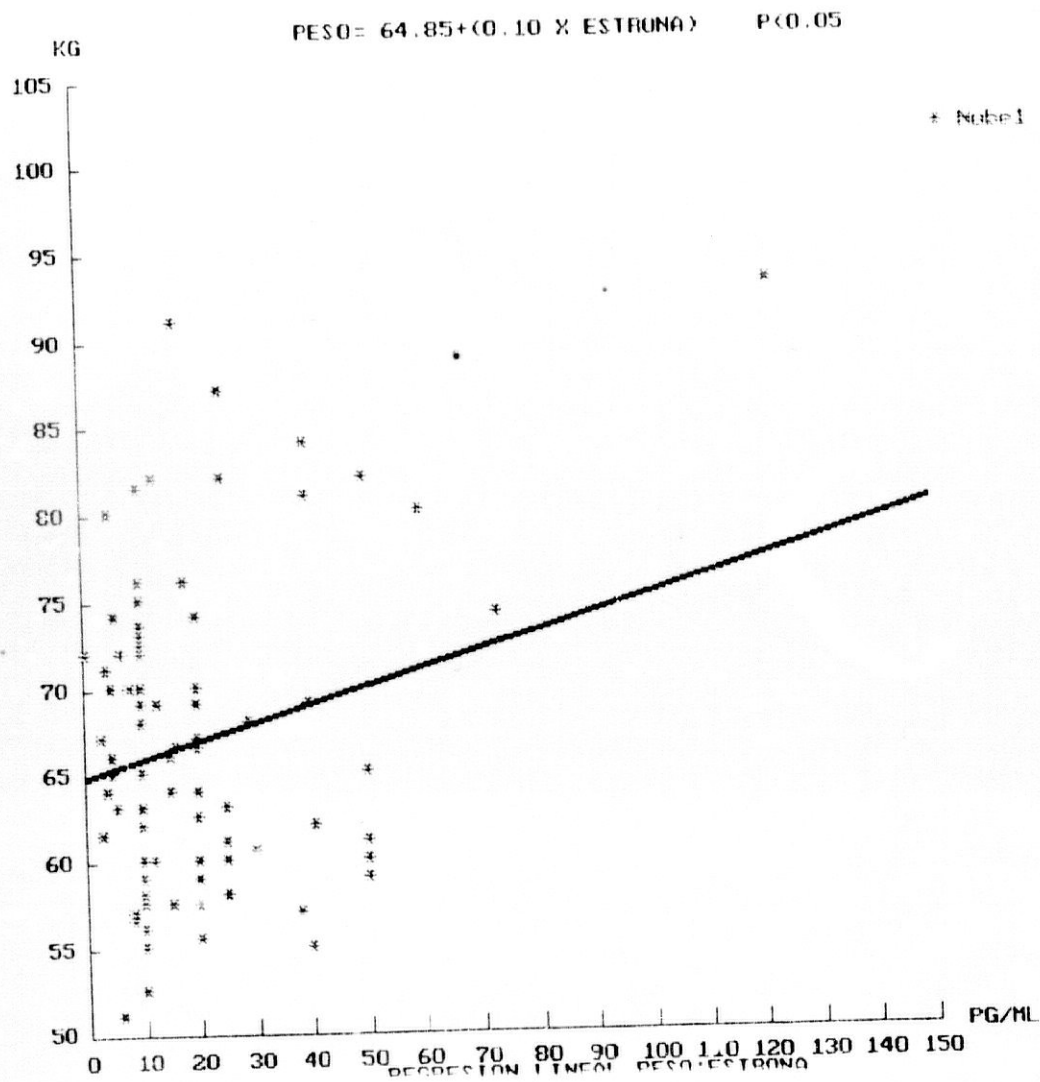
Al igual que con la edad, los **años de menopausia** transcurridos se correlacionan significativamente con el E2, SDHEA, androstendiona y testosterona (Tabla IV. XVI).

Tabla IV. XVI. Correlación años de menopausia-hormonas.

Hormona	R	P
Estradiol	-0.19	p<0.05
SDHEA	-0.25	p<0.01
androstendiona	-0.16	p<0.05
testosterona	-0.18	p<0.05

Encontramos una correlación positiva entre el **peso** y los niveles de estrona en sangre en este grupo de postmenopáusicas. R:+0.27(figura IV. 15.), pero no lo encontramos con el resto de las hormonas investigadas.

Figura. IV. 16. Correlación peso-estróna.



También encontramos correlación entre las mismas hormonas. Hallamos correlación entre los niveles de E2 y androstendiona ($R:+0.24$)(figura IV. 17.). También encontramos asociación entre los niveles circulantes de E2 y de testosterona ($R:+0.31$),(Figura. IV. 18), pero no entre E2 y E1.

Figura IV. 17. Correlación androstendiona-estradiol.

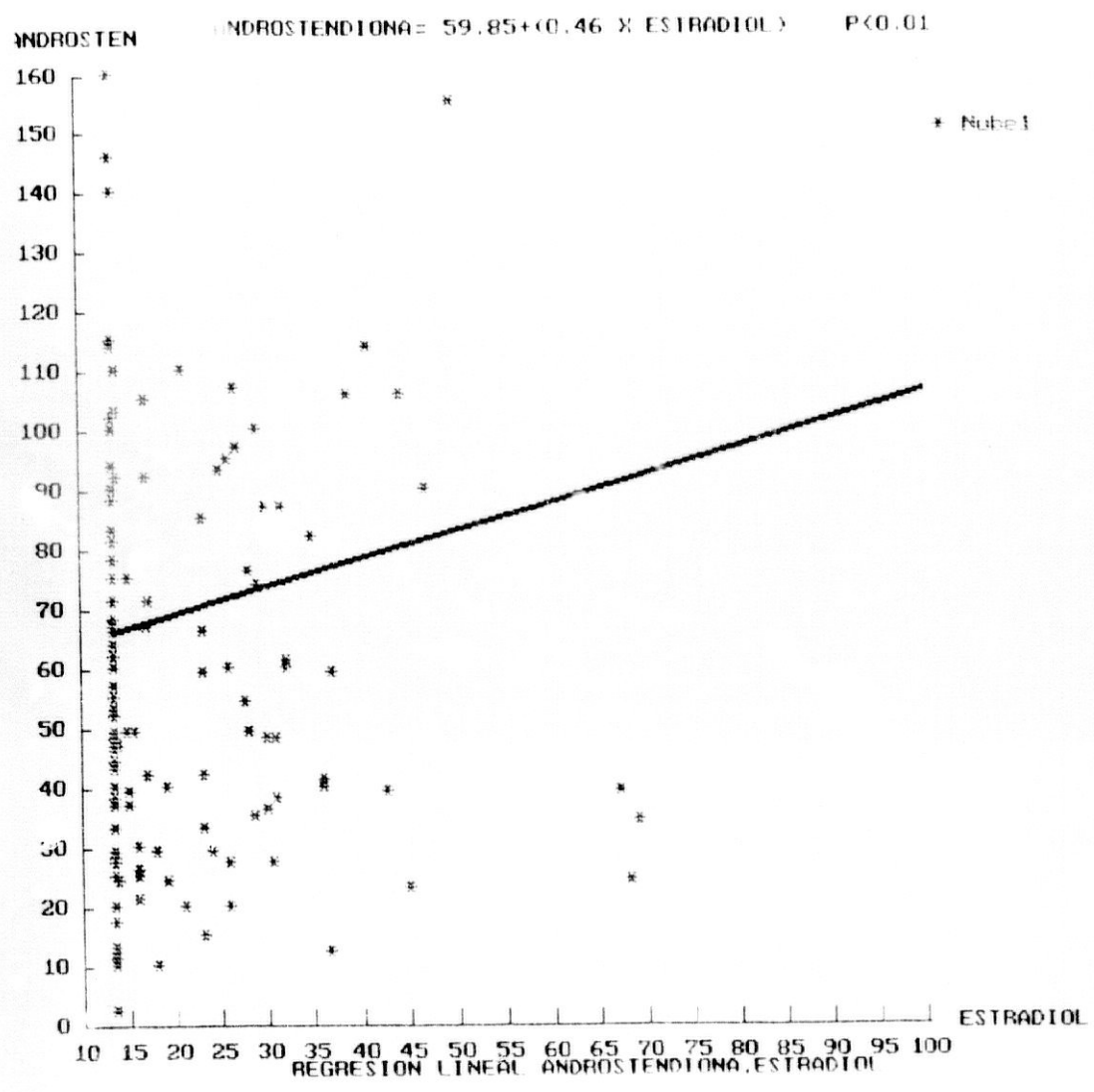
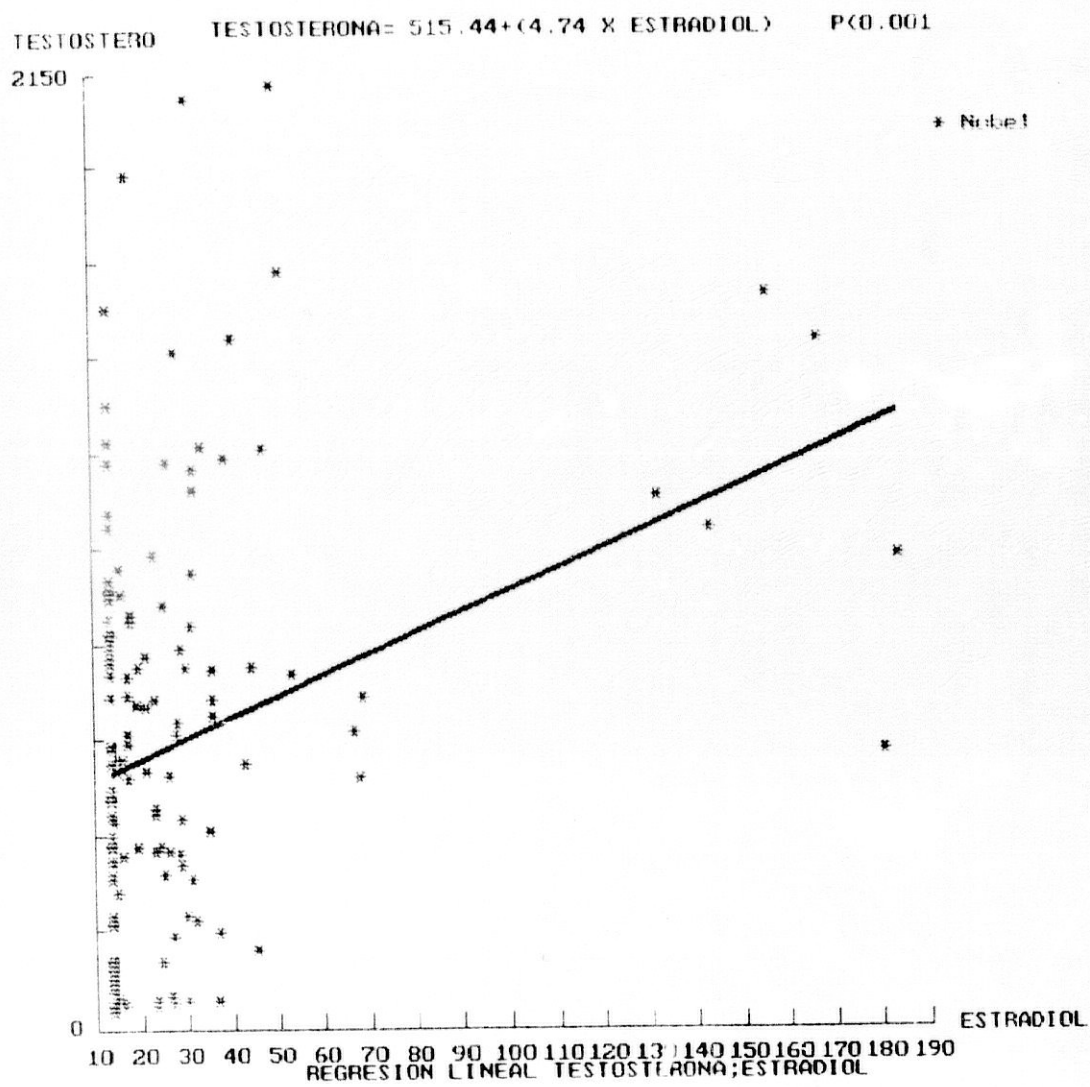


Figura IV. 18. Correlación testosterona-estradiol.



Existe una correlación entre SDHEA y androstendiona ($r:+0.40$), (Figura IV. 19) y entre testosterona y SDHEA ($r:+0.46$), (Figura IV. 20).

Figura. IV. 19. Correlación SDHEA-androstendiona.

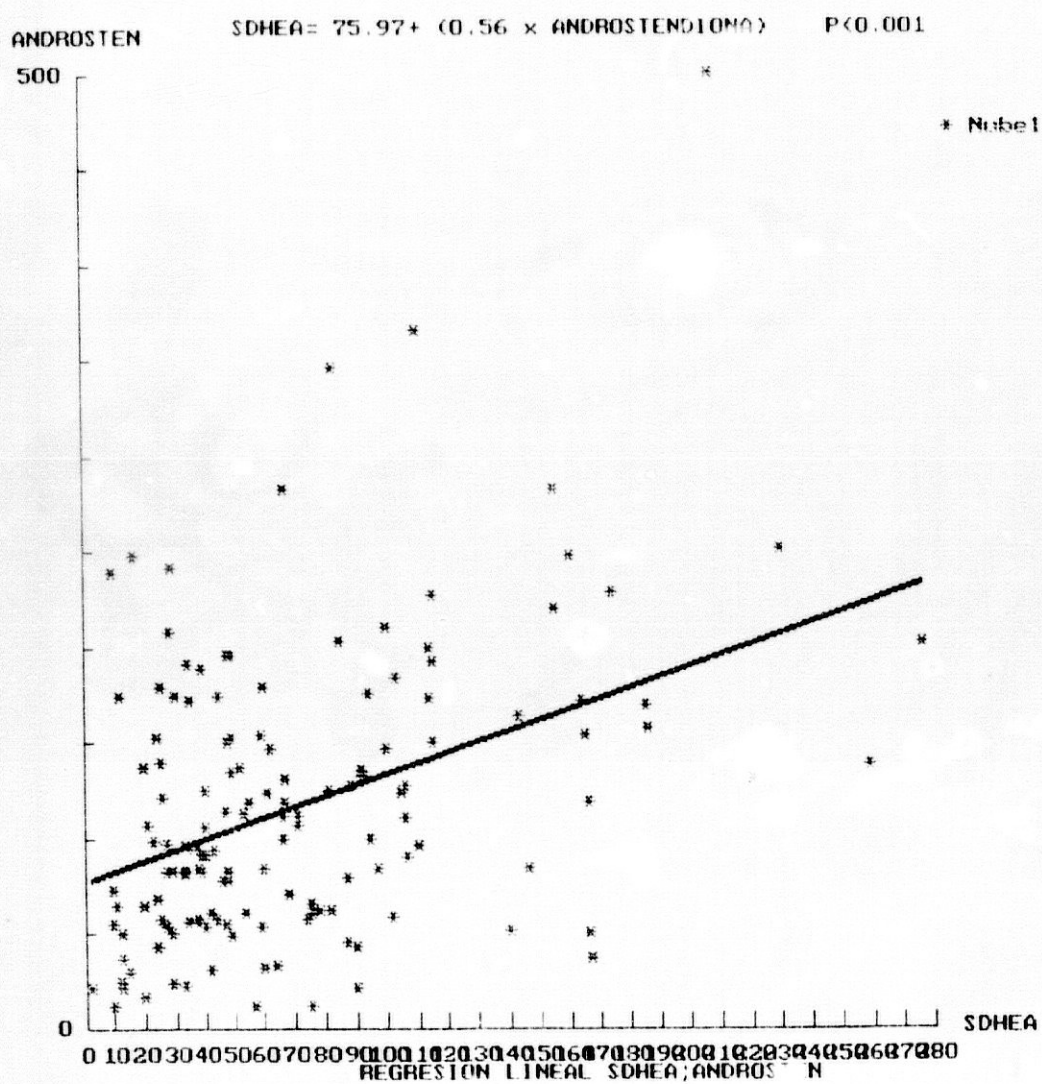
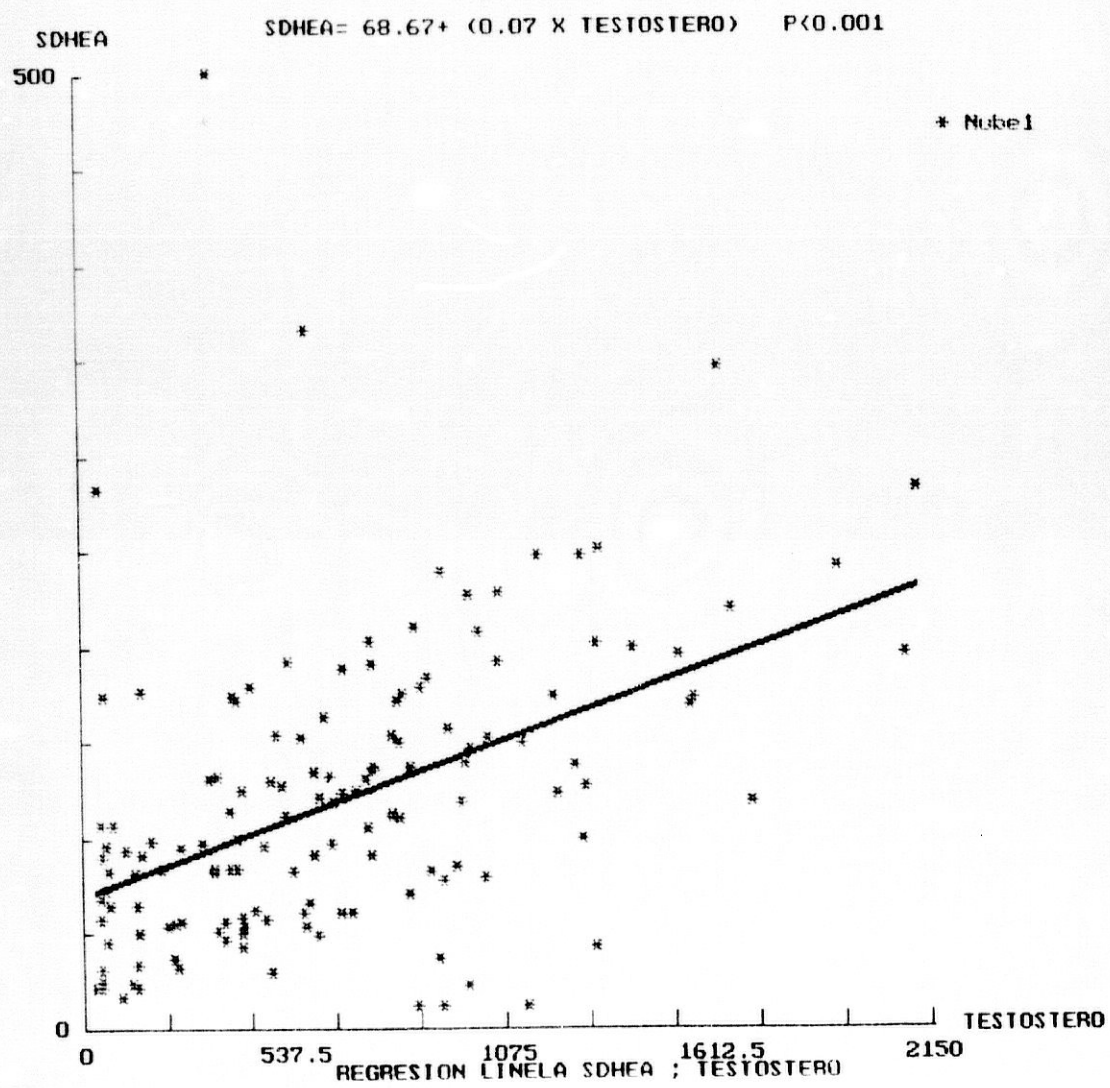


Figura IV. 20. Correlación SDHEA-testosterona.



V

D I S C U S I O N

V.1. El test como método de diagnóstico precoz.

Actualmente no existen programas de prevención ni de diagnóstico precoz del cáncer de endometrio, por lo que este tumor se diagnostica cuando presente clínica. El hecho de que se manifieste sangrando, casi siempre en pacientes sin regla, antes de que llegue a diseminarse, va a determinar que sea un cáncer de buen pronóstico. Tenemos que tener en cuenta que el 75-80% de los cánceres de endometrio se diagnostican en estadio I y estos tienen una supervivencia a los 5 años del 83-93% con tratamiento adecuado.⁵

En los países occidentales el control del cáncer de cérvix junto con el aumento de las expectativas de vida de la mujer han convertido al cáncer de endometrio en la neoplasia maligna más frecuente de la pelvis de la mujer ³. Además, existe una tendencia, sobre todo en países con baja incidencia, a incrementar su frecuencia de aparición.

El **diagnóstico** de cáncer de endometrio se lleva a cabo por estudios histológicos, bien mediante legrado de toda la cavidad, bien mediante una biopsia a ciegas o preferentemente, dirigida por histeroscopia. Estas técnicas pueden ser aplicables a mujeres asintomáticas con muchas posibilidades de presentar la enfermedad; es decir, que previamente se ha tenido que producir una detección de estas pacientes.

Las técnicas actuales de **detección** de pacientes asintomáticas, para posteriormente someterse a estudio histológico, son fundamentalmente la citología endometrial, la histeroscopia, la ecografía y en algunas escuelas la histerografía.

De todas las técnicas de detección, la citología endometrial es la única que ha sido aplicada en la práctica en masa, sobre pacientes totalmente asintomáticas. Concretamente Koss et al.¹⁰⁶ realiza un estudio prospectivo sobre 2.586 mujeres asintomáticas, practicando citología endometrial y repitiéndola a la mayoría al año e incluso en algunas, también a los dos años. A pesar de diagnosticar 17 cánceres ocultos de endometrio, el autor concluye que la aplicación de la técnica como screening a 40 millones de mujeres americanas de más de 50 años de edad, no va a disminuir los costes médicos actuales.

Esta realidad económica nos obliga a poner en práctica un sistema de **selección** de pacientes para disminuir el gasto de la detección. El sistema de selección permitirá extraer a un grupo de individuos de la población con mayor riesgo de padecer una determinada enfermedad; en definitiva, ese es el concepto de screening. Una vez seleccionados los individuos, estos deben ser sometidos a otras pruebas más específicas, aunque más agresivas y caras, que nos aproximarán más al diagnóstico o que nos informarán del diagnóstico definitivo.

En el cáncer de endometrio la selección de individuos se realiza utilizando los factores de riesgo, entendiendo por factores de riesgo las características de las pacientes con cáncer de endometrio. Una paciente por el hecho de tener una o varias de esas características va a tener más riesgo de padecer la enfermedad.

A continuación vamos a analizar los principales factores de riesgo asociados al cáncer de endometrio, para intentar llegar a un punto en común: **el estímulo estrogénico mantenido sin oposición sobre el endometrio.**

Indicadores socioeconómicos.-

La asociación entre cáncer de endometrio y nivel socioeconómico elevado¹¹ se podría explicar por el más fácil acceso al tratamiento sustitutivo hormonal con estrógenos y por la distribución de la obesidad por medio de las clases sociales en diferentes áreas.

Factores menstruales.-

La menarquia precoz¹² y la menopausia tardía^{9,13} traen consigo un mayor tiempo de exposición del endometrio a los estrógenos. Los ciclos irregulares anovulatorios y los baches amenorreicos¹ producirán una estimulación estrogénica mantenida sin la oposición de la progesterona.

Antecedentes obstétricos.-

El haber llevado 3 embarazos a término se ha encontrado como factor protector¹⁵, mientras que la nuliparidad^{13,14}, más que la infertilidad por sí¹⁶, se consideran factores de riesgo. El embarazo con una producción masiva de progesterona, primero por el cuerpo luteo y posteriormente por la placenta, actuaría como paréntesis en la estimulación estrogénica del endometrio.

Antiestrógenos.-

Los antiestrógenos como el tamoxifen se utilizan a lo largo de años, de forma continuada, como tratamiento coadyuvante del cáncer de mama. Este antiestrógeno ha sido asociado en varios trabajos con una mayor incidencia de cáncer de endometrio^{23,24}. El tamoxifen es un antiestrógeno con capacidad de ocupar el receptor de estradiol, pero en la postmenopausia, al existir pequeñas cantidades de estradiol actuaría con efecto estrogénico²¹.

Contraceptivos orales.-

El uso de anticonceptivos orales combinados esta ampliamente reconocido como factor protector del cáncer de endometrio^{1,3,12,15,25}, siendo para el anticonceptivo oral secuencial las opiniones contradictorias^{15,25}. Salvo que la dosis de estrógenos se aumente considerablemente, el efecto del componente progestágeno predominará sobre el estrógeno, y en parte, el efecto anticonceptivo se basa en que el endometrio no es

receptivo para la implantación por esa acción progestágena.

Dieta.-

Se ha asociado al cáncer de endometrio con el consumo de alimentos ricos en calorías como el aceite, mantequilla y margarina^{11,28}. Al menos, manipulando la dieta se puede modificar la producción de estrógenos endógenos mediante el control de la obesidad²⁷.

Historia médica.-

Una asociación positiva entre cáncer de endometrio y diabetes^{29,30}, podría explicarse por el hallazgo de mayor nivel de estrona en sangre para la mujer diabética con respecto a la no diabética³¹.

Con respecto a la hipertensión^{14,29}, se podría explicar perfectamente por la relación con la obesidad que tiene la hipertensión⁹. En nuestro trabajo encontramos que la media de la masa (peso/talla²) de la paciente hipertensa es mayor que la que no lo es ($p < 0.05$).

Tabaco.-

El tabaco ha sido encontrado factor protector del cáncer de endometrio^{12,32,33,34}. Este hallazgo concuerda con un aumento, inducido por el cigarrillo, del metabolismo de estrógenos. Al

menos, está demostrado que las fumadoras tienen menos excreción urinaria de estrógenos³⁶. Nosotros no encontramos diferencias en los niveles hormonales en sangre entre fumadoras y no fumadoras, lo que si encontramos es una asociación significativa entre fumadoras actuales y antecedentes de uso de anticonceptivos orales, ambos considerados factores protectores.

Obesidad.-

Son muchos los estudios de tipo caso-control (tabla I. I.) que encuentran una asociación significativa entre obesidad y cáncer de endometrio^{10,14,15,30,38,39,40,41,42,43,45}. Está demostrado que la obesidad produce un aumento de la conversión periférica de androstendiona a estrona^{27,48}, existiendo trabajos como el nuestro que encuentran una correlación positiva entre peso o porcentaje de peso ideal y estrona^{49,50,51}; e incluso, aunque nosotros no lo encontremos, con el estradiol^{49,50,53}. La correlación con el estradiol sería explicable por la conversión, aumentada en la postmenopausia, de estrona a estradiol⁵².

Por otra parte, el aumento de la conversión periférica se ve acompañado en la obesidad con una disminución de la capacidad de fijación de la globulina ligadora de hormonas sexuales (SHBG)^{3,48,54,55}, lo que determina un aumento del porcentaje de estradiol libre. Incluso Siiteri⁴⁸ considera que la obesidad trae consigo un aumento de la producción de androstendiona por la suprarrenal, que serviría de substrato para la formación de estrógenos.

Estas características de la mujer obesa, si las aplicamos a la mujer postmenopáusicas, va a determinar un estímulo hiperestrogénico mantenido sin mecanismo de "feed back" hipotálamo-hipofisario y sin oposición por parte de la progesterona natural de la ovulación.

Tratamiento hormonal estrogénico sustitutivo.-

Los resultados de estudios sobre el beneficio que aporta la utilización del tratamiento sustitutivo hormonal con disminución de la mortalidad, mejora de la calidad de vida, disminución del infarto agudo de miocardio e ictus fatal ^{56,57,58}, hace que su utilización vaya en aumento. Son múltiples los estudios de caso-control que demuestran que el tratamiento sustitutivo estrogénico sin gestágenos se asocia con el cáncer de endometrio ^{6,13,38,39,40,42,59}; además, se relacionan con la duración de su uso ^{32,60,63}, y el riesgo aumentado persiste durante al menos 10 años después de su utilización ^{32,62}. (ver TABLA I. II.).

Hiperplasia endometrial.-

Actualmente se acepta como factor de riesgo la hiperplasia adenomatosa, pero no la hiperplasia simple y quística ^{76,80,81}, estando la intensidad del riesgo, fundamentalmente, en relación con la presencia de atipias ^{83,85}. Es conocido desde antiguo que las mujeres con hiperplasia endometrial son anovulatorias y su endometrio esta sometido a estimulación continua. Ferenczy et al. considera que existe una fase precoz en la aparición de la

hiperplasia donde el estradiol actuaría sobre células sensibles causando alteraciones citológicas y arquitecturales, pero a la vez aparecerían células relativamente insensibles al estradiol que serían, presumiblemente, el punto de partida de la transformación maligna ⁷⁵.

Valoración hormonal vaginal.-

La presencia en la citología vaginal de pacientes postmenopáusicas de células superficiales en mayor o menor porcentaje, ha sido encontrado como factor de riesgo por diferentes estudios caso-control y prospectivos^{97,98,99}. Sobre el índice de maduración del epitelio vaginal de la mujer postmenopáusica se ha demostrado que influye el nivel de estradiol en sangre ⁵³ y la obesidad ⁹⁵, y nosotros encontramos que influyen el nivel de testosterona, androstendiona y SDHEA.

Como hemos visto hasta aquí, todos los factores de riesgo del cáncer de endometrio tienen un denominador común: **el estímulo estrogénico mantenido sobre el endometrio y sin oposición.**

La selección de los pacientes con riesgo de cáncer de endometrio se lleva a cabo mediante la búsqueda de estos factores de riesgo en la consulta de ginecología a través de la anamnesis y exploración física. Incluso existen hojas de evaluación de riesgo para el cáncer de endometrio, que puntúan cada factor de acuerdo con el riesgo relativo encontrado en la literatura ¹³⁴.

La administración de progesterona o sus derivados a pacientes postmenopáusicas, que no sean usuarias de tratamiento estrogénico sustitutivo, pero que posean una producción estrogénica endógena suficiente para proliferar el endometrio, provocará unas modificaciones morfológicas y bioquímicas en éste, semejantes al del endometrio secretor de la premenopausia. La supresión del gestágeno en esta situación, ocasionará una hemorragia indicativa de efecto estrogénico previo y suficiente.

La prueba de estimulación con progesterona aplicada a mujeres postmenopáusicas, ha sido considerada con capacidad para detectar a pacientes con riesgo de cáncer de endometrio. Combinando los datos de Hanna et al.¹³⁷ y Topozzada et al.¹³⁸, 12 de 60 mujeres asintomáticas postmenopáusicas sometida a la prueba tuvieron sangrado por supresión, y 8 de los 12 presentaron hiperplasia adenomatosa confirmada por estudio histológico. Por otra parte, de 20 pacientes diagnosticados previamente, de hiperplasia adenomatosa, 19 presentaron sangrado al aplicarles la prueba.

Erny et al.¹⁴⁴ publica la experiencia de aplicar 1790 test de gestágenos a pacientes postmenopáusicas asintomáticas y encuentra un 13.4% de sangrados (test positivo). De los 243 test positivos obtiene 6 cánceres de endometrio y 74 hiperplasias endometriales.

Basándonos en estos trabajos, nos propusimos investigar las posibilidades del test de gestágenos, analizando las cualidades

de los pacientes seleccionados por el test mediante la provocación de hemorragia por supresión.

De 33 factores estudiados en las pacientes, 10 han presentado diferencias estadísticamente significativas, según un modelo inicialmente univariante, al comparar pacientes con test positivos (sangraron) y negativos (no sangraron).

La obesidad junto con el tratamiento sustitutivo estrogénico sin gestágenos, constituyen los dos factores de riesgo mayoritariamente aceptado por los autores ^{1,6,9,13,28} (Tabla I. I.). La prueba de estimulación de progesterona selecciona a pacientes mas obesas y con más peso. Las mujeres postmenopáusicas con un índice de masa corporal (peso en kg/talla² en metros)^{162,163} mayor de 32.5, tienen 3 veces más riesgo de presentar una hemorragia de deprivación.

V.1.1. Hormonas y test.

Aunque no se ha encontrado diferencias significativas entre los niveles de **estradiol** en pacientes con cáncer de endometrio y sin él^{49,171}, ya hemos visto que todos los factores están relacionados directa o indirectamente con los estrógenos y con su efecto mantenido sobre el endometrio.

Topozada et al.¹³⁸, que había encontrado positiva la prueba de estimulación de la progesterona en las 10 pacientes que presentaban una hiperplasia glandular adenomatosa, halló un nivel

de E1 y E2 en esas pacientes significativamente mayor que en pacientes sin hiperplasia.

Nosotros encontramos que las pacientes con test positivo tienen mayores niveles de E2 en sangre ($p < 0.001$). Las pacientes con niveles de E2 en sangre superior a 40 pg/ml, frente a las que poseen menos de 40 pg/ml, tienen 8 veces más riesgo de presentar una hemorragia al suspender el gestágeno.

El origen del E2 en la menopausia es el de la conversión periférica del E1^{149,150}, que a su vez proviene de la aromatización de la androstendiona⁴⁸.

Hay que tener en cuenta que los niveles de estrógenos en la postmenopausia no están controlados por mecanismos de "feed back" sobre el eje Hipotálamo-Hipofisario y, que su efecto sobre los órganos diana tampoco están moderados por la progesterona.

Aunque Jones et al⁹⁴ encuentra un descenso de las cifras de E2 con la edad en la postmenopausia, muchos autores no han hallado esta correlación negativa ni con los años de menopausia, ni con la edad^{49,50,53,152}. El test de gestágenos, según nuestros resultados, selecciona a pacientes con cifras de E2 más elevadas y a la vez a pacientes más jóvenes y con menos años desde la menopausia, lo cual estaría a favor de una correlación negativa. De hecho, nosotros confirmamos esa correlación significativa entre edad y E2.

Ya hemos visto que Topozada¹³⁸ encuentra asociación entre los niveles de estrona y la presencia de hiperplasia adenomatosa. También Brody et al.¹⁷² encuentra significativamente mayores niveles de El en sangre periférica de pacientes con hiperplasia endometrial o pólipos endometriales que en pacientes con endometrio normal o atrófico. Incluso Oettinger et al.⁵¹ encuentra relación entre niveles de El y cáncer de endometrio. Sin embargo, otros autores no han podido comprobar esto^{49,171}.

El test de gestágenos selecciona a pacientes con cifras en sangre periférica de El más elevadas ($p < 0.05$). El riesgo de sangrar en aquellas pacientes con más de 13 pg/ml de El es de 7 veces superior a aquellas con menos de 13 pg/ml.

A diferencia de Badawy et al.⁵³ que encuentra un descenso de la El a medida que transcurren los años de menopausia, la mayoría de los autores no encuentran modificación ni con los años de menopausia^{49,50,94,152} ni con el aumento de la edad^{49,50,152}. Aunque existen estudios que no encuentran correlación positiva entre el El con el peso y el exceso de peso^{53,152}, otros autores^{49,50} entre los que nos incluimos, si lo encontramos, y lo explicamos por el aumento de la conversión periférica que se produce con el incremento de la grasa corporal⁴⁸. Con la edad encontramos una mayor tendencia a la obesidad, lo que explicaría que la El no descienda a lo largo de la vida de la postmenopáusicas.

El test también selecciona a pacientes con cifras elevadas de SDHEA, androstendiona, y testosterona. Aunque con menor

riesgo relativo de sangrar, la aplicación del test va a determinar significativamente a aquellas pacientes con cifras elevadas de SDHEA, cuyo origen es esencialmente suprarrenal¹⁵¹. También selecciona a las pacientes con los niveles más elevados de androstendiona, cuyo origen en la postmenopausia es el 70% suprarrenal y en el 30% ovárica, e incluso la testosterona con un origen mixto en esa época de la vida al 50% (ovárico y suprarrenal),¹⁵¹ es elegido por el test.

El test selecciona a pacientes con cifras elevadas de androstendiona, SDHEA y testosterona, eligiendo a su vez a pacientes postmenopáusicas más jóvenes. Esto se confirma por los hallazgos siguientes:

A) Una correlación negativa entre edad o años de menopausia y androstendiona, aunque ni Judd et al.⁴⁹ ni Meldrum et al.⁵⁰ encuentran este descenso de la androstendiona.

B) La SDHEA desciende en la mujer a partir de los 15-19 años a lo largo de su vida, siendo este descenso menos manifiesto a partir de los 50 años⁵¹; sin embargo, lo suficiente para que sea detectado por nosotros significativamente con una correlación negativa entre edad o años de menopausia y SDHEA.

C) La testosterona se considera que no disminuye apreciablemente en la postmenopausia^{49,50,159}, ya que el ovario continua produciendo esta hormona. Pero en nuestro estudio encontramos un descenso significativo de las cifras de

testosterona en relación con la edad y con los años de menopausia transcurridos.

V.1.2. Valoración hormonal de la citología y test.

Un 13.1 % de los **índices de maduración** (I.M.) valorados en las citologías vaginales de las pacientes postmenopáusicas estudiadas presentaban más de un 10% de células superficiales. Existen estudios caso-control que encuentran asociación entre diversos porcentajes de células superficiales en la postmenopausia y el riesgo de presentar cáncer de endometrio^{97,98}; también un estudio sobre el seguimiento de un grupo de pacientes postmenopáusicas con I.M. atrófico y otro grupo con citolisis o con $\geq 1\%$ de células superficiales, arroja un riesgo 5 veces mayor para el grupo no atrófico⁹⁹.

Podemos hallar a pacientes con una última regla pocos meses antes y presentar un I.M. atrófico, o podemos encontrarnos con pacientes que mantienen un predominio de células intermedias toda la vida. Por otra parte, la castración no trae consigo necesariamente la atrofia del epitelio. Esto hace suponer que existen otras fuentes de hormonas diferentes a los ovarios, como las suprarrenales, que influyen en el I.M.^{88,90}.

Baron et al.⁹⁵ encuentra mayor porcentaje de células intermedias con respecto a parabasales en pacientes fumadoras. El efecto antiestrogénico demostrado del tabaco^{36,37} haría pensar, en principio, en todo lo contrario; sin embargo, la explicación

se puede encontrar en que a la vez que tiene un efecto antiestrogénico, tiene un efecto estimulante sobre las glándulas suprarrenales, aumentando la androstendiona y la testosterona³⁵, que podría ser la causante del aumento de células intermedias.

En nuestro estudio encontramos una asociación positiva entre la existencia de I.M. de predominio intermedio frente al atrófico con niveles de hormonas de origen fundamentalmente suprarrenal como la SDHEA o mixto como la androstendiona y la testosterona. Con la edad encontramos un descenso en la presencia de células intermedias, que vendría justificada por el descenso de las tres hormonas con la edad, como hemos comprobado previamente en nuestra casuística.

Para quitar la influencia de la edad hemos realizado modelos de regresión logística incluyendo la edad con cada una de las tres hormonas y persisten significativas la testosterona y la SDHEA ajustadas a la edad, siendo ligeramente mejor el modelo que incluye la SDHEA.

Hemos comparado los niveles hormonales en sangre periférica de pacientes con más de un 10% de células superficiales en su I.M., con las que tienen menos del 10% de células superficiales y hemos encontrado diferencias significativas con respecto a los niveles de testosterona. Las pacientes con más células superficiales en el I.M. tienen niveles superiores de testosterona circulante. El test de gestágenos es capaz de seleccionar a este grupo, hasta el punto de presentar 5 veces

más riesgo de sangrar los pacientes con más de un 10% de I.M. con respecto al resto.

Badawy et al⁵³ consigue encontrar en la postmenopausia una asociación, no solo entre el I.M. y los niveles de E2, sino entre los niveles de E2 y el efecto sobre el endometrio, y lo que nos interesa ahora más, entre el I.M. y el grado de proliferación endometrial, que es en definitiva lo que pone de manifiesto el test, al convertir en grupo de riesgo para sangrado a las pacientes con más de 10% de células superficiales.

El test, por tanto, selecciona a aquellas pacientes más obesas, que tienen niveles en sangre de hormonas de origen periférico (E1 y E2), suprarrenal (SDHEA) y mixto (androstendiona y testosterona) más elevados, y con efectos periféricos estrogénicos demostrables (índice de maduración con más de 10% de células superficiales).

Para suprimir el efecto confusor producido por la influencia de unos factores sobre otros, hemos creado un modelo mediante regresión logística con factores de riesgo reconocidos para el cáncer de endometrio, concretamente, hemos utilizado la obesidad, el estradiol endógeno, la valoración hormonal de la citología, y hemos incluido los años de menopausia para mejorar el modelo.

Encontramos que todos los factores son significativos dentro del modelo con riesgo relativo ajustado para sangrar (test positivo) mayor de 6 para las pacientes más obesas, mayor de 8

para la que posee un efecto estrogénico a nivel vaginal, y con riesgo relativo ajustado de más de 12 para las que tienen niveles elevados de estradiol. El tiempo de menopausia se convierte en un factor protector (RR:0.11).

El cáncer de endometrio esta producido por el efecto de los estrógenos sin oposición, y este test selecciona a las pacientes con riesgo, ya que descubre a las que tienen factores de riesgo reconocidos.

Diversos estudios histológicos sobre cánceres de endometrio han puesto de manifiesto la existencia de dos tipos o subgrupos^{1,173,174,175,176}.

Un primer tipo se caracteriza por la presencia junto al cáncer de zonas de hiperplasia adenomatosa. sería en general un cáncer bien diferenciado, con poca tendencia a la invasión, con mayor presencia de receptores de progesterona y mejor pronóstico. Las pacientes que padecen este cáncer suelen ser más jóvenes y pertenecerían al grupo actualmente reconocido de alto riesgo; es decir, obesas, infértiles, anovulatorias, con tumores funcionantes, usuarias de tratamiento estrogénico sustitutivo etc.

El segundo grupo se caracteriza por lo contrario, con ausencia de hiperplasia adenomatosa, mal diferenciado, ausencia de receptores y peor pronóstico. Además se presenta en pacientes de edad más avanzada, y lo más importante, sin poseer las

características epidemiológicas del clásico grupo de riesgo del cáncer de endometrio. A este grupo pertenecen las variedades papilares, de células claras, anaplásico, etc.

Se podría hablar de un cáncer hormonodependiente, de pacientes jóvenes y con buen pronóstico y un cáncer hormonoindependiente en pacientes de más edad y de peor pronóstico que según diversos autores sería el 30-50% del total^{1,173,175}.

Ferenczy et al.⁷⁵ intenta explicar desde el punto de vista dinámico la existencia del segundo tipo de cáncer. El aparecer en mujeres mayores, el ser más extenso, peor diferenciado y rodeado de atrofia, sería debido a que es de más larga evolución, y aunque se inició sobre áreas de hiperplasia, ha ido sustituyendo esas áreas por cáncer y sus células haciéndose insensibles al estradiol.

Independientemente del origen del segundo tipo de tumor, la existencia de cánceres que no pertenecen al grupo de riesgo epidemiológico, sin hiperplasia adenomatosa, sin receptores hormonales, daría lugar a falsos negativos con la prueba de estimulación de progesterona.

Erny et al.¹⁴³ tras realizar 1.790 test y encontrar 6 cánceres de endometrio, tuvo un falso negativo descubierto al año de la aplicación de la prueba. Para este autor la sensibilidad y especificidad de la prueba es del 85%, con un valor predictivo

negativo del 99%, pero con un valor predictivo positivo del 2.4%. Viel et al.¹⁴⁰ también encuentra un caso de falso negativo al año de un test negativo, tras la aplicación a 340 pacientes postmenopáusicas. Hay que tener en cuenta que ninguno de los dos autores realizó seguimiento de las pacientes, por lo que el número de falsos negativos podrían ser mayor.

Con vistas a la aplicación del test en un programa de diagnóstico precoz, hay que tener en cuenta los siguientes puntos^{130,131}:

1.- La proporción de enfermedades detectables en fase preclínica será alta. Si consideramos a la hiperplasia endometrial globalmente como precursora del cáncer de endometrio, Viel et al.¹⁴⁰ encuentra un 30% en postmenopáusicas asintomáticas utilizando el test, mientras que Koss et al.¹⁰⁶ utilizando la citología endometrial como screening encuentra 8.12% de hiperplasias.

2.- Será fácilmente disponible para toda la población de riesgo. En la mujer premenopáusica no será aplicable el test, pero es en la mujer postmenopáusica donde se presenta el 75-80% de los cánceres de endometrio.

3.- Debe ser barato, fácil de aplicar y tener un alto nivel de exacta interpretación. Nosotros hemos utilizado para realizar el test, 10 mg de medroxiprogesterona al día durante 7 días. En el año 1991 el valor de esta pauta ha sido de 162 pesetas en

total. Quizá su mayor ventaja sea la aplicabilidad de la prueba. La indicación del test puede ser realizada a todas las pacientes postmenopáusicas por los médicos de cabecera. El trabajo de Viel et al.¹⁴⁰ sobre 340 pacientes, es realizado por los médicos de cabecera, que tienen más fácil acceso a las pacientes de esta edad, evitando el tener que depender del especialista para la fase inicial y masiva del screening.

La interpretación del test es evidente, todas las pacientes que sangren por deprivación serán seleccionadas.

4.- No debe doler ni presentar el menor riesgo para la paciente. Ni en la literatura ni en nuestra experiencia tenemos conocimiento de efectos secundarios, ya que la dosis es pequeña y la duración corta.

5.- Tiene que poseer alta sensibilidad así como especificidad. Para Topozada et al.¹³⁸, tras realizar 30 test encuentra una sensibilidad del 100% y una especificidad del 92% (5 hiperplasias de 7 sangrados) para la hiperplasia adenomatosa. Pero aplicado a la población general los resultados no son tan brillantes, así Erny et al.¹⁴⁴ tras 1790 test y 234 positivos encuentra una sensibilidad y especificidad del 85% con un valor predictivo negativo del 99% y positivo del 2.4%. Viel et al.¹⁴³ en 36 test positivos encuentra dos hiperplasias y no cánceres. Nosotros, en las 22 histologías revisadas, no encontramos casos de efecto hiperestrogénico.

La cantidad de falsos positivos, en cuanto a la detección de lesiones precancerosas (hiperplasia adenomatosa y atípica) y cánceres de endometrio, obliga a aplicar pruebas de detección como la citología endometrial, ecografía o histeroscopia, a aquellas pacientes seleccionadas por el test, previo a la realización de pruebas diagnósticas histológicas definitivas, aunque más agresivas.

6.- Debe permitir influir de forma importante en la terapéutica y mejorar de forma considerable las tasas de mortalidad, que en definitiva es lo que todo programa de diagnóstico precoz va persiguiendo.

Nosotros, con nuestro trabajo, aportamos un modelo estadístico que demuestra que la aplicación del test selecciona a pacientes pertenecientes al grupo de riesgo de cáncer de endometrio, por presentar varios de los factores reconocidos. La existencia de cánceres no hormonodependientes y sin los clásicos factores de riesgo, podría pasar desapercibido por el test según nuestro modelo. La presencia elevada de falsos positivos obligaría a utilizar otra técnica restrictiva sobre las pacientes seleccionadas por el test, antes de realizar técnicas agresivas de diagnóstico definitivo.

Los trabajos publicados en los últimos años sobre ecografía transvaginal, nos sugiere que esta técnica, por su inocuidad, podría ser la prueba a aplicar a las pacientes con test positivo. Son varios los estudios publicados que no encuentran patología

endometrial por debajo de 5 mm de grosor endometrial ecográfico en pacientes postmenopáusicas^{121,122,123,124}, y si se encuentra a menos de los 8 mm^{121,124,125,126}. Por otra parte, al menos en pacientes amenorreicas (no postmenopáusicas), el test de gestágenos es positivo por encima de 3 mm de grosor endometrial ecográfico, con una sensibilidad y especificidad superior al 90%. El test de gestágenos selecciona a las pacientes con un grosor endometrial superior a 3 mm y la ecografía detectaría a aquellas con 8 ó más, dejando la biopsia o el legrado para el diagnóstico histológico definitivo en esas pacientes.

V.2. Los gestágenos para la prevención.

Los gestágenos constituyen un arma terapéutica de primera línea para el tratamiento médico de las hiperplasias^{1,76}. El uso de estrógenos para el tratamiento hormonal sustitutivo ha brindado la oportunidad de demostrar que los gestágenos previenen la aparición de hiperplasias y cánceres. Thom⁷⁰ encuentra de un 7-15% de hiperplasias, según dosis, con el uso de estrógenos, hallando entre un 0-2% cuando utiliza gestágenos asociados.

Persson et al.⁶³ en un estudio cohorte sobre 23.244 mujeres, encuentra que al añadir gestágenos al tratamiento estrogénico sustitutivo se reduce el riesgo aumentado que posee su utilización aislada.

Gambrell⁶⁴ no solamente llega a esa conclusión, sino que además, demuestra una incidencia con el uso estrógenos más

gestágenos inferior a la encontrada en la población que no utiliza tratamiento hormonal sustitutivo.

La conclusión que podemos obtener de estos trabajos es que el uso de progesterona o sus derivados previenen del efecto estrogénico mantenido sobre el endometrio, tanto si el estímulo estrogénico proviene de los estrógenos exógenos, como si proviene de los endógenos.

Nosotros comprobamos que la aplicación del gestágeno en pacientes postmenopáusicas, selecciona a aquellas con mayores niveles de E2, E1, SDHEA, androstendiona y testosterona. La presencia de niveles superiores a 40 pg/ml de E2 en el contexto de un modelo de regresión logística con la masa (IMC), los años de menopausia transcurridos y la valoración hormonal de la citología vaginal (IM), arrojan un riesgo relativo ajustado de 12.01 (IC-95%: 2.46-58.55) para el test positivo.

No solamente los progestágenos seleccionan a aquellas pacientes que tienen niveles de estrógenos más elevados, sino que pueden tener efecto protector sobre el endometrio. Nuestra prueba de aplicación del test fue de 10 mg al día durante 7 días de medroxiprogesterona y según Lane et al.⁶⁸ es insuficiente para prevenir de la hiperplasia y el cáncer, al menos cuando se utiliza con estrógenos exógenos.

La dosis y duración utilizada en este trabajo produce los efectos bioquímicos típicos del endometrio secretor de la

premenopausia como es la disminución de la síntesis de DNA, disminución de los receptores nucleares de E2 y aumento de la administración de la 17- β -estradioldeshidrogenasa⁶⁷. El efecto sobre la morfología con la pauta utilizada puede ser insuficiente⁶⁷, teniendo más importancia la duración que la dosis empleada⁶⁹. Esto explicaría los resultados de Thom⁷⁰ y Gambrell⁶⁴ que encuentran hiperplasias cuando utilizan pautas de menos de 10 días y prácticamente no descubren hiperplasias al usar pautas de 13 días.

El test utilizado por nosotros produce suficiente efecto bioquímico y morfológico para desencadenar una hemorragia de privación en el 14.01%. Otros autores han utilizado diferentes gestágenos, dosis y duración, concretamente Viel et al.¹⁴⁰ utilizó linestrenol 10 mg/día durante 10 días en 340 test y obtuvo un porcentaje de sangrados significativamente más elevados, concretamente 28.24% (p<0.001), a pesar de ser pacientes con una media de edad superior a las nuestras (p<0.001), y que según demostramos, tendrían que sangrar un menor porcentaje.

Erny et al.¹⁴³ utilizó diferentes gestágenos durante 7-10 días, y encuentra porcentajes estadísticamente diferentes. Concretamente halla 9.15% de sangrados en la aplicación de megesterol sobre 873 pacientes frente a 21.6% de sangrados al aplicar linestrenol sobre 266 pacientes, siendo estas diferencias significativas, aunque no disponemos de las edades para considerar la homogeneidad de los subgrupos.

Con la medroxiprogesterona hemos obtenido un modelo estadístico con varios factores de riesgo, pero además al repetir el test a los 7 meses (media de tiempo) de uno previo positivo, obtenemos que el 84% fue negativo en esta ocasión, lo que indica que tras la descamación, sobre el endometrio no habían actuado los estrógenos, al menos suficientemente, durante ese período de tiempo.

Las pacientes que continuaron presentando un test de gestágenos positivo, debido a la producción hormonal endógena, serían candidatas a producir una estimulación endometrial continuada sin oposición, que hoy por hoy se considera el ambiente ideal para desarrollar un cáncer de endometrio.

Por mimetismo con la aportación de estrógenos exógenos en el tratamiento hormonal sustitutivo, hemos mantenido de forma cíclica y durante 13 días al mes, la administración de gestágenos en estas pacientes, hasta que consigamos respuesta negativa. Seguimos la propuesta de Gambrell⁶⁴ de repetir el test periódicamente en esas pacientes para detectar actividad hormonal suficiente que estimule el endometrio y poder oponerse al efecto mantenido.

Para llegar a desarrollar un programa de prevención, en 1982 el INC (Instituto Nacional de Cáncer de EE.UU.) propuso una secuencia ordenada de 5 fases¹²⁸. En la primera fase se desarrollaría una hipótesis basada en datos de laboratorio, epidemiológicos o clínicos. En la segunda fase se desarrollaría

un método para poner en práctica esa hipótesis. En la fase tercera se realizaría un ensayo caso-control aplicando a un grupo el método y a otro no. En la cuarta fase se aplicaría a una población, cuyos resultados fueran extrapolables y la quinta fase sería la aplicación práctica en la comunidad, con confirmación de la meta final que es la disminución de la mortalidad de ese cáncer.

Los datos que tenemos de los gestágenos nos indican que revierten la hiperplasias^{1,76} y previenen los cánceres de endometrio, tanto ante estímulos estrogénicos exógenos^{63,70} como endógenos⁶⁴.

La segunda fase del desarrollo de un programa de prevención según el INC sería el desarrollo de la hipótesis. Pues bien, al seleccionar a pacientes con riesgo según nuestro modelo estadístico, el método de intervención sería la administración de gestágenos a este grupo seleccionado hasta conseguir ausencia de sangrado y repetir periódicamente la prueba de estimulación⁶⁴. Esta hipótesis y este modelo de aplicación, en nuestra opinión merecen ser incluidas en un estudio grupo-control que tendría que ser sobre una gran población, dada la incidencia de la enfermedad.

VI

CONCLUSIONES

1.- La aplicación de la prueba de estimulación de gestágenos en pacientes postmenopáusicas, selecciona al subgrupo de mujeres más obesas y más jóvenes, al subgrupo de pacientes con mayor nivel circulante de estradiol, estrona, sulfato de dehidroepiandrosterona, androstendiona y testosterona, y a las pacientes con mayor proporción de células superficiales en el índice de maduración del epitelio vaginal.

2.- La obesidad es un factor de riesgo para el cáncer de endometrio universalmente reconocido. Los estrógenos sin oposición permiten explicar la mayoría de las características epidemiológicas de las pacientes con cáncer de endometrio. La presencia eminente de células superficiales en el epitelio vaginal también es considerado como riesgo para el desarrollo de cáncer de endometrio. Estos tres factores son detectados, con un carácter independiente y significativo, por el test de gestágenos.

3.- Como prueba para escoger a pacientes asintomáticas dentro de un Programa de Diagnóstico Precoz obliga, necesariamente, a aplicar un segundo método más específico sobre las pacientes seleccionadas. Teniendo presente que la existencia de cánceres de endometrio no hormonodependiente y que no posean las características epidemiológicas típicas, no tendrían por qué ser elegidas por el test.

4.- Las hormonas de origen mixto (ovárico-suprarrenal) como la androstendiona y la testosterona, y sobre todo la hormona esencialmente suprarrenal como es la sulfato de dehidroepiandrosterona, impiden la atrofia total del epitelio vaginal en la mujer postmenopáusica.

5.- Los niveles de estas hormonas descienden significativamente, al aumentar la edad y los años de menopausia, incrementándose la incidencia de atrofas vaginales.

VII

BIBLIOGRAFIA

1. Gusberg SB: Detection and prevention of uterine cancer. *Cancer* 62: 1784-1786, 1988.
2. Parkin DM, Laara E, Muir CS: Estimates of the worldwide frequency of sixteen major cancers in 1980. *Int J Cancer* 41: 184-187, 1988.
3. Mencaglia L, Valle RF, Perino A, Gilardi G: Endometrial carcinoma and its precursors: early detection and treatment. *Int J Gynecol Obstet* 31: 107-116, 1990.
4. Parazzini F, La Vecchia C, Bocciolone L, Franceschi S: The epidemiology of endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 41: 1-16, 1991.
5. Britton LC, Wilson TO, Gaffey TA, Lieber MM, Wieand HS, Podratz KC: Flow cytometric DNA analysis of stage I endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 34: 317-322 1989.
6. Gurbide E: Endometrial cancer: biochemical and clinical correlates. *J Natl Cancer Inst* 83: 405-416, 1991.
7. Celorio A, Armas A: Adenocarcinoma de endometrio, pp. 386-418. En: Celorio JA, Calero F, Armas A, ed. *Fundamentos de oncología ginecológica*. 1ª ed. Madrid, Ediciones Díaz de Santos, S.A. 1986.
8. Sáiz C, Gonzalez JI, Cortés C, Giménez FJ, Zaragoza R, Calatayud A: Tendencias de la mortalidad por cáncer del cuerpo del útero en España, 1915-1983. *Toko-Gin Práct* 48: 75-80, 1989.
9. Disaia PJ, Creasman WT: Adenocarcinoma of the uterus, pp. 161-197. En: *Clinical Gynecologic oncology*. 3ª ed. St Louis, The C. V. Mosby Company, 1989.
10. Farhi DC, Nosanchuk J, Silverberg SG: Endometrial adenocarcinoma in women under 25 years of age. *Obstet Gynecol* 68: 741-745, 1986.
11. Gusberg SB: The individual at high risk for endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 126: 535-542, 1976.
12. Koumantaki Y, Tzonou A, Koumantakis E et al.: A case-control study of cancer of endometrium in Athens. *Int J Cancer* 43: 795-799, 1989.

13. La Vecchia C, Franceschi S, Gallus G: Oestrogens and obesity as risk factors for endometrial cancer in Italy. *Int J Epidemiol* 11: 120-126, 1982.

14. Rubin GL, Peterson HB, Lee NC, Maes EF, Wingo PA, Becker S: Estrogen replacement therapy and the risk of endometrial cancer: remaining controversies. *Am J Obstet Gynecol* 162: 148-154, 1990.

15. Henderson BE, Casagrande JT, Pike MC, Mack T, Rosario I, Duke A: The epidemiology of endometrial cancer in young women. *Br J Cancer* 47: 749-756, 1983.

16. Britton LA, Melton LJ, Malkasian GD, Bond A, Hoover R: Cancer risk after evaluation for infertility. *Am J Epidemiol* 129: 712-722, 1989.

17. Buckley MM, Goa KL: Tamoxifen.: a reappraisal of pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use. *Drugs* 37: 451-490, 1989.

18. Groom GV, Griffiths K: Effect of the anti-oestrogen tamoxifen on plasma levels of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, prolactin, oestrodiol and progesterone in normal pre-menopausal women. *J Endocrinol* 70: 421-428, 1976.

19. Sherman BM, Chapler FK, Crickard K, Wycoff D: Endocrine consequences of continuous antiestrogen therapy with tamoxifen in premenopausal women. *J Clin Invest* 64: 398-404, 1979.

20. Cross SS, Ismail SM: Endometrial hyperplasia in an oophorectomized woman receiving tamoxifen therapy. Case report. *Br J Obstet Gynaecol* 97: 190-192, 1990.

21. Gusberg SB: Tamoxifen for breast cancer: associated endometrial cancer. *Cancer* 65: 1463-1464, 1990.

22. Neven P, Muylder X, Van Belle Y, Vanderick G, Muylder E: Tamoxifen and the uterus and endometrium. *Lancet* 1: 375-376, 1989.

23. Killackey MA, Hakes TB, Pierce VK: Endometrial adenocarcinoma in breast cancer patients receiving antiestrogens. *Cancer Treat Rep* 69: 237-238, 1985.

24. Fornander T, Cedermark B, Mattsson A: Adjuvant tamoxifen in early breast cancer: occurrence of new primary cancers. *Lancet* 1: 117-119, 1989.

25. Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and National Institute of Child Health and Human Development: Combination oral contraceptive use and the risk of endometrial cancer. *JAMA* 257: 796-800, 1987.

26. Hulka BS, Chambless LE, Kaufman DG, Fowler WC, Greenberg BG: Protection against endometrial carcinoma by combination-product oral contraceptives. *JAMA* 247: 475-477, 1982.

27. Hershcopf RJ, Bradlow L: Obesity, diet, endogenous estrogens, and the risk of hormone-sensitive cancer. *Am J Clin Nutr* 45: 283-289, 1987.

28. La Vecchia C, Decarli A, Fasoli M, Gentile A: Nutrition and diet in the etiology of endometrial cancer. *Cancer* 57: 1248-1253, 1986.

29. Parazzini F, Negri E, La Vecchia C, Bruzzi P, Decarli A: Population attributable risk for endometrial cancer in northern Italy. *Eur J Cancer Clin Oncol* 25: 1451-1456, 1989.

30. Schwartz Z, Dgani R, Flugelman MY, Lancet M, Gelerenter I: A novel approach to the analysis of risk factors in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 21: 228-234, 1985.

31. Deutsch S, Benjamin F: Effect of diabetic status on fractionated estrogen levels in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 130: 105-106, 1978.

32. Paganini-Hill A, Ross RK, Henderson BE: Endometrial cancer and patterns of use of oestrogen replacement therapy: a cohort study. *Br J Cancer* 59: 445-447, 1989.

33. Franks AL, Kendrick JS, Tyler CW: Postmenopausal smoking, estrogen replacement therapy, and the risk of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 156: 20-23, 1987.

34. Baron JA, Byers T, Greenberg ER, Cummings KM, Swanson M: Cigarette smoking in women with cancers of the breast and reproductive organs. *J Natl Cancer Inst* 77: 677-680, 1986.

35. Friedman AJ, Ravnikaar VA, Barbieri RL: Serum steroid hormone profiles in postmenopausal smokers and nonsmokers. *Fertil Steril* 47: 398-401, 1987.

36. MacMahon B, Trichopoulos D, Cole P, Brown J: Cigarette smoking and urinary estrogens. *N Engl J Med* 307: 1062-1065, 1982.
37. Barbieri RL, McShane PM, Ryan KJ: Constituents of cigarette smoke inhibit human granulosa cell aromatase. *Fertil Steril* 46: 232-236, 1986.
38. McDonald TW, Annegers JF, O'Fallon WM, Dockerty MB, Malkasian GD, Kurland LT: Exogenous estrogen and endometrial carcinoma: case-control and incidence study. *Am J Obstet Gynecol* 127: 572-580, 1977.
39. Jelovsek FR, Hammond CB, Woodard BH et al.: Risk of exogenous estrogen therapy and endometrial cancer. *AM J Obstet Gynecol* 137: 85-91, 1980.
40. Kelsey JL, Livolsi VA, Holford TR et al.: A case-control study of cancer of the endometrium. *Am J Epidemiol* 116: 333-342, 1982.
41. Lawrence C, Tessaro I, Durgerian S et al.: Smoking, body weight, and early-stage endometrial cancer. *Cancer* 59: 1665-1669, 1987.
42. Ewertz M, Schou G, Boice JD: The joint effect of risk factors on endometrial cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 24: 189-194, 1988.
43. La Vecchia C, Parazzini F, Negri E, Fasoli M, Gentile A, Franceschi S: Anthropometric indicators of endometrial cancer risk. *Eur J Cancer* 27: 487-490, 1991.
44. Lew EA, Garfinkel L: Variations in mortality by weight among 750,000 men and women. *J Chronic Dis* 32: 563-576, 1979.
45. Jeffery JD, Taylor R, Robertson DI, Stuart GC: Endometrial carcinoma occurring in patients under the age of 45 years. *Am J Obstet Gynecol* 156: 336-370, 1987.
46. Celorio A: Neoplasia endometrial intraepitelial, pp. 365-384. En: Celorio JA, Calero F, Armas A, ed. *Fundamentos de oncología ginecológica*. 1ª ed. Madrid, Ediciones Díaz de Santos, S.A. 1986.
47. Ackerman GE, Smith ME, Mendelson CR, MacDonald PC, Simpson ER: Aromatization of androstenedione by human adipose tissue

stromal cells in monolayer culture. J Clin Endocrinol Metab 53: 412-417, 1981.

48. Siiteri PK: Extraglandular oestrogen formation and serum binding of oestradiol: relationship to cancer. J Endocrinol 89: 119-129, 1981.

49. Judd HL, Davidson BJ, Frumar AM, Shamonki IM, Lagasse LD, Ballon SC: Serum androgens and estrogens in postmenopausal women with and without endometrial cancer. Am J Obstet Gynecol 136: 859-866, 1980.

50. Meldrum DR, Davidson BJ, Tataryn IV, Judd HL: Changes in circulating steroids with aging in postmenopausal women. Obstet Gynecol 57: 624-628, 1981.

51. Oettinger M, Samber I, Levitan Z, Eibschitz I, Sharf M: Hormonal profile of endometrial cancer. Gynecol Obstet Invest 17: 225-235, 1984.

52. Longcope C: Metabolic clearance and blood production rates of estrogens in postmenopausal women. Am J Obstet Gynecol 111: 778-781, 1971.

53. Badawy SZ, Elliott LJ, Elbadawi A: Plasma levels of oestrone and oestradiol-17 β in postmenopausal women. Br J Obstet Gynaecol 86: 56-63, 1979.

54. Nisker JA, Hammond GL, Frumar AM et al.: Serum sex hormone-binding globulin capacity and the percentage of free estradiol in postmenopausal women with and without endometrial carcinoma. Am J Obstet Gynecol 138: 637-642, 1980.

55. Plymate SR, Fariss BL, Bassett ML, Matej L: Obesity and its role in polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 52: 1246-1248, 1981.

56. Criqui MH, Suarez L, Barret-Connor E, McPhillips J, Wingard DL, Garland C: Postmenopausal estrogen use and mortality. Results from a prospective study in a defined, homogeneous community. Am J Epidemiol 128: 606-614, 1988.

57. Henderson BE, Paganini-Hill A, Ross RK: Estrogen replacement therapy and protection from acute myocardial infarction. Am J Obstet Gynecol 159: 312-317, 1988.

58. Paganini-Hill A, Ross RK, Henderson BE: Postmenopausal oestrogen treatment and stroke: a prospective study. *Br Med J* 297: 519-522, 1988.
59. Quint BC: Changing patterns in endometrial adenocarcinoma: a study of 291 consecutive cases at a large private hospital, 1960-1973. *Am J Obstet Gynecol* 122: 498-501, 1975.
60. Antunes CM, Stolley PD, Rosenshein NB et al.: Endometrial cancer and estrogen use. *N Engl J Med* 300: 9-13, 1979.
61. Jick H, Watkins RN, Hunter JR et al.: Replacement estrogens and endometrial cancer. *N Engl J Med* 300: 218-222, 1979.
62. Shapiro S, Kelly JP, Rosenberg L et al.: Risk of localized and widespread endometrial cancer relation to recent and discontinued use of conjugated estrogens. *N Engl J Med* 313: 969-972, 1985.
63. Persson I, Adami H, Bergkvist L et al.: Risk of endometrial cancer after treatment with oestrogens alone or in conjunction with progestogens: results of a prospective study. *Br Med J* 298: 147-151, 1989.
64. Gambrell RD: The role of hormones in the etiology and prevention of endometrial cancer. *Cli Obstet Gynaecol* 13: 695-723, 1986.
65. Gambrell RD: Estrogen therapy and breast cancer. *Int J Fertil* 35: 202-204, 1990.
66. Whitehead MI, Hillard TC, Crook D: The role and use of progestogens. *Obstet Gynecol* 75: 59S-76S, 1990.
67. King RJ, Whitehead MI: Assessment of the potency of orally administered progestins in women. *Fertil Steril* 46: 1062-1066, 1986.
68. Lane G, Siddle NC, Ryder TA, Pryse-Davies J, King RJ, Whitehead MI: Is provera the ideal progestogen for addition to postmenopausal estrogen therapy?. *Fertil Steril* 45: 345-352, 1986.
69. Whitehead MI, Townsend PT, Pryse-Davies J, Path FR, Ryder TA, King JB: Effects of estrogens and progestins on the biochemistry and morphology of the postmenopausal endometrium. *N Engl J Med* 305: 1599-1605, 1981.

70. Thom MH, White PJ, Williams RM: Prevention and treatment of endometrial disease in climacteric women receiving oestrogen therapy. *Lancet* 2: 455-457, 1979.

71. Hirvonen E, Mälkönen M, Manninen V: effects of different progestogens on lipoproteins during postmenopausal replacement therapy. *N Engl J Med* 304: 560-563, 1981.

72. Magos JL, Brincat M, Studd JW, Wardle P, Schlesinger P, O'Dowd T: Amenorrhea and endometrial atrophy with continuous oral estrogen and progestogen therapy in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 65: 496-499, 1985.

73. Sporrang T, Hellgren M, Samsioe G, Matsson LA: Comparison of four continuously administered progestogen plus oestradiol combinations for climacteric complaints. *Br J Obstet Gynaecol* 95: 1042-1048, 1988.

74. Hargrove JT, Maxson WS, Wentz AC, Burnett LS: Menopausal hormone replacement therapy with continuous daily oral micronized therapy with continuous daily oral micronized estradiol and progesterone. *Obstet Gynecol* 73: 606-612, 1989.

75. Ferenczy A, Gelfand MM, Tzipris F: The cytodynamics of endometrial hyperplasia and carcinoma. A review. *Ann Pathol* 3: 189-202, 1983.

76. Disaia PJ, Creasman WT: Endometrial hyperplasia, pp. 133-160. En: *Clinical gynecologic oncology*. 3^a ed. St Louis, the C. V. Mosby Company, 1989.

77. Mateu JM: Citopatología de los precursores del cáncer endometrial. *Clin Invest Gin Obst* 16: 29-39, 1989.

78. Kurman RJ, Norris HJ: Evaluation of criteria for distinguishing atypical endometrial hiperplasia from well-differentiated carcinoma. *Cancer* 49: 2547-2559, 1982.

79. Chamlian DI, Taylor HB: Endometrial hiperplasia in young women. *Obstet Gynecol* 36: 659-666, 1970.

80. Sherman AI, Brown S: The precursors of endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 135: 947-954, 1979.

81. Pettersson B, Adami H-O, Lindgren A, Hesselius I: Endometrial polyps and hyperplasia as risk factors for endometrial carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand* 64: 653-659, 1985.

82. Aubert JM, Marcet L, Leira J, Oliete S: Incidencia de patología endometrial asociada a pólipos endocervicales asintomáticos en mujeres menopáusicas. *Progr Obstet Ginecol* 33: 40-43, 1990.

83. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ: The behavior of endometrial hyperplasia. *Cancer* 56: 403-412, 1985.

84. González PJ, Pérez FJ, Arcos M: Precursores del cáncer de endometrio: hiperplasias adenomatosas. Hiperplasias atípicas/CIS. Años 1972-1986. I. Análisis comparativo en tres quinquenios. *Progr Obstet Ginecol* 33: 460-472, 1990.

85. Ferenczy A, Gelfand M: The biologic significance of atypia in progestogen-treated endometrial hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol* 160: 126-131, 1989.

86. Soh E, Satc K: Clinical effects of danazol on endometrial hyperplasia in menopausal and postmenopausal women. *Cancer* 66: 983-988, 1990.

87. Koss LG: The normal female genital tract, pp. 157-202. En: *Diagnostic cytology*. 3ª ed. Philadelphia, J. B. Lippincott Company, 1979.

88. Koss LG: Cytologic evaluation of the endocrine status of the woman, pp. 203-269. En: *Diagnostic cytology*. 3ª ed. Philadelphia, J. B. Lippincott Company, 1979.

89. Jones HW, Jones GS: Citología e histología cíclica del aparato genital, pp. 72-107. En: *Tratado de ginecología de Novak*. 10ª ed. México, Nueva Editorial Interamericana, 1984.

90. Wied GL, Bibbo M: Hormonal Cytology, pp. 85-114. En: *Bibbo M. Comprehensive cytopathology*. Philadelphia, W.B. Saunders, 1991.

91. Bercovici B, Gron S, Pisanty S: Vaginal and oral cytology of the menopause. A comparative study. *Acta Cytol* 29: 805-809, 1985.

92. De Waard F, Baanders-van Halewijn EA: Cross-sectional data on estrogenic smears in a postmenopausal population. *Acta Cytol* 13: 675-678, 1969.

93. De Waard F, Pot H, Tonckens-Nanninga NE, Baanders-van Halewijn EA, Thijssen JH: Longitudinal studies on phenomenon of postmenopausal estrogen production. *Acta Cytol* 16: 273-278, 1972.

94. James CE, Breeson AJ, Kovacs G et al.: The symptomatology of the climateric in relation to hormonal and cytological factors. *Br J Obstet Gynaecol* 91: 56-62, 1984.

95. Baron JA, Adams P, Ward M: Cigarette smoking and other correlates of cytologic estrogen effect in postmenopausal women. *Fertil Steril* 50: 766-771, 1988.

96. McLennan MT, McLennan CE: Estrogenic status of menstruating and menopausal women assessed by cervicovaginal smears. *Obstet Gynecol* 37: 325-331, 1971.

97. Efstratiades M, Tamvakopoulou E, Papatheodorou B, Batrinos M: Postmenopausal vaginal cytohormonal pattern in 597 healthy women and 301 patients with genital cancer. *Acta Cytol* 26: 126-130, 1982.

98. Cassano PA, Saigo PE, Hajdu SI: Comparison of cytohormonal status of postmenopausal women with cancer to age-matched controls. *Acta Cytol* 30: 93-98, 1986.

99. Grönroos M, Tyrkkö J, Siiteri PK, Salmi T, Haataja M, Paul R: Cytolysis and karyopyknosis in postmenopausal vaginal smears as markers of endometrial cancer, diabetes and obesity. *Studies based on a ten-year follow-up. Acta Cytol* 30: 628-632, 1986.

100. Vuopala S: Diagnostic accuracy and clinical applicability of cytological and histological methods for investigating endometrial carcinoma. *Acta Scand Obstet Gynecol (Suppl 70)* 56: 1-72, 1977.

101. Borrego JA, Arcos M: Hiperplasias endometriales: características citológicas y correlación cito-histológica. *Progr Obstet Ginecol* 29:291-296, 1980.

102. Ng AB, Reagan JW, Hawliczek S, Wentz BW. Significance of endometrial cells in the detection of endometrial carcinoma and its precursors. *Acta Cytol* 18:356-361, 1974.

103. Gusberg SB, Milano C: Detection of endometrial cancer and its precursors. *Cancer* 47. 1173-1175, 1981.

104. Arcos M: Toma de muestras para estudio citológico, pp 79-

104. En: Prevención de los cánceres ginecológicos en atención primaria de salud. Zaragoza, INSALUD, 1988.

105. Vuopala S, Klemi PJ, Mäenpää J, Salmi T, Mäkäraäinen L: Obtención de muestras mediante el método endobrush para el cáncer de endometrio. Acta Obstet Gynecol Scand, edición española 4:67-72, 1991.

106. Koss LG, Schreiber K, Oberlander SG, Moussouris HF, Lesser M: Detection of endometrial carcinoma and hyperplasia in asymptomatic women. Obstet Gynecol 64: 1-11, 1984.

107. Bistoletti P, Hjerpe A, Möllerström G: Diagnóstico citológico del cancer de endometrio y de las lesiones endometriales preinvasivas. Acta Obstet Gynecol Scand, edición española 2: 303-305, 1989.

108. Cramer JH, Osborne RJ: Endometrial neoplasia--screening the high-risk patient. Am J Obstet Gynecol 139: 285-288, 1981.

109. Löfgren O, Alm F, Ionescu A, Skjerris J: Microlegrado uterino con citología e histopatología endometrial combinada. Acta Obstet Gynecol Scand, edición española 2: 359-361, 1989.

110. Solar JM, Quílez M, Boguñá I, Payá A, Parra J, Salamero F: Diagnóstico de la patología endometrial en mujeres asintomáticas mediante el doble aspirado biopsia endometrial. Clin Invest Gin Obst 16: 382-384, 1989.

111. Winkler B, Alvarez S, Richart RM, Crum C: Pitfalls in the diagnosis of endometrial neoplasia. Obstet Gynecol 64: 185-194, 1984.

112. Bhagavan BS, Parmley TH, Rosenshein NB, Jefferys JL, Grisso J, Stolley PD: Comparison of estrogen-induced hiperplasia to endometrial carcinoma. Obstet Gynecol 64: 12-15, 1984.

113. Lerner HM: Lack of efficacy of pre hysterectomy curettage as a diagnostic procedure. Am J Obstet Gynecol 148: 1055-1056, 1984.

114. Stock RJ, Kanbour A: Pre hysterectomy curettage. Obstet Gynecol 45: 537-541, 1975.

115. Hamou J: Microhysteroscopy. A new procedure and its original applications in gynecology. J Reprod Med 26: 375-382, 1981.

116. Shapiro BS: Instrumentación en histeroscopia, pp. 13-21. En: Histeroscopia. Ginecología y Obstetricia. Temas Actuales. Madrid, Interamericana.Mcgraw-Hill, 1988.
117. Raju KS, Taylor RW: Routine hysteroscopy for patients with a high risk of uterine malignancy. Br J Obstet Gynaecol 93: 1259-1261, 1986.
118. Choo YC, Mak KC, Hsu C, Wong TS, Ma HK: Postmenopausal uterine bleeding of nonorganic cause. Obstet Gynecol 66: 225-228, 1985.
119. Gross BH, Callen PW: Ultrasonidos del útero, pp.235-256. En: Callen PW, ed. Ultrasonografía en obstetricia y ginecología. Buenos Aires, Editorial Médica Panamericana, 1985.
120. Fleischer AC, Gordon AN, Entman SS, Kepple DM: Transvaginal scanning of the endometrium. J Clin Ultrasound 18: 337-349, 1990.
121. Granberg S, Wikland M, Karlsson B, Norström A, Friberg L: Endometrial thickness as measured by endovaginal ultrasonography for identifying endometrial abnormality. Am J Obstet Gynecol 164: 47-52, 1991.
122. Varner RE, Sparks JM, Cameron CD, Roberts LL, Soong SJ: Transvaginal sonography of the endometrium in postmenopausal women. Obstet Gynecol 78: 195-199, 1991.
123. Narsi MN, Coast GJ: Correlation of ultrasound findings and endometrial histopathology in postmenopausal women. Br J Obstet Gynaecol 96: 1333-1338, 1989.
124. Narsi MN, Shepherd JH; Setchell ME, Lowe DG, Chard t: The role of vaginal scan in measurement of endometrial thickness in postmenopausal women. Br J Obstet Gynaecol 98: 470-475, 1991.
125. Osmers R, Völksen M, Schauer A: Vaginosonography for early detection of endometrial carcinoma?. Lancet 335:1569-1571, 1990.
126. Schoenfeld A, Levavi H, Hirsch M, Pardo J, Ovadia J: Transvaginal sonography in postmenopausal women. J Clin Ultrasound 18: 350-358, 1990.
127. Bourne TH, Campbell S, Whitehead MI, Royston P, Steer CV, Collins WP: Detection of endometrial cancer inpostmenopausal women by transvaginal ultrasonography and colour flow imaging. Br Med J 301: 369, 1990.

128. Greenwald P, Cullen JW, Weed D: Cancer prevention and control. *Semin oncol* 17: 383-390, 1990.
129. Greenwald P: Prevención del Cáncer, pp. 184-200. En: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, ed. *Cáncer. Principios y práctica de oncología*. 2ª ed. Barcelona, Salvat Editores S.A. 1988.
130. Newell GR, Boutwell WB, Morris DL, Tilley BC, Branyon ES: Epidemiología del cáncer, pp.3-30. En: De Vita VT, ed. *Cáncer. Principios y práctica oncológica*. 1ª ed. Barcelona, Salvat Editores S.A. 1984.
131. Celorio A, Armas A: epidemiología del cáncer ginecológico, pp. 1-19. En: Celorio JA, Calero F, Armas A, ed. *Fundamentos de oncología ginecológica*. 1ª ed. Madrid, Ediciones Díaz de Santos, S.A. 1986.
132. Smart CR. Screening and early cancer detection. *Semin Oncol* 17: 456-462, 1990.
133. Archer DF, McIntyre-Seltman K, Wilborn WW et al.: Endometrial morphology in asymptomatic postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 165: 317-322, 1991.
134. Arcos M, Clemente PA, Herraiz J: Valor de la hoja de puntuación de riesgo para cáncer endometrial, como método de "examen colectivo para la localización de casos" en los que es aconsejable un estudio del endometrio. *Progr Obstet Ginecol* 32: 147-152, 1989.
135. Speroff L, Glass RH, Kase NG: Hemorragia uterina disfuncional, pp. 227-245 En: *Endocrinología ginecológica e infertilidad*. 3ª ed. Barcelona, Ediciones Toray, S.A. 1986.
136. Gambrell RD, Massey FM, Castaneda TA, Ugenas AJ, Ricci CA, Wright JM: Use of the progestogen challenge test to reduce the risk of endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 55: 732-738, 1980.
137. Hanna JH, Brady WK, Hill JM, Phillips GL: Detection of postmenopausal women at risk for endometrial carcinoma by a progesterone challenge test. *Am J Obstet Gynecol* 147: 872- 875, 1983.
138. Topozada MK, Ismail AA, Hamed RS, Ahmed S, El-Faras A: Progesterone challenge test and estrogen assays in menopausal women with endometrial adenomatous hyperplasia. *Int J Gynecol Obstet* 26: 115-119, 1988.

139. Hempel VE, Nöschel H, Eichhorn KH, Rsch A, Franke D: Vergleich von progesterontest und uterussonographie als screening-verfahren zur erkennung von risikopatientinnen hinsichtlich endometriumkarzinom 110: 597-602, 1988.

140. Viel A, Goriaux JL, Rouge JC, Crouet H, Héron JF: Le "test à la progestérone" est-il la méthode généralisable de dépistage des lésions néoplasiques et prénéoplasiques de l'endomètre?. Bull Cancer 77: 371-376, 1990.

141. Morcos RN, Leonard MD, Smith M, Bourguet C, Makii M, Khawli O: Vaginosonographic measurement of endometrial thickness in the evaluation of amenorrhea. Fertil Steril 55: 543-546, 1991.

142. Erny R, Serradimigni F: Dépistage des hyperplasies et des cancers de l'endomètre Rev Fr Gynécol Obstét 79: 91-96, 1984.

143. Erny R, Isnard S, Boubli L: Tests aux progestatifs après la ménopause. Rev Fr Gynécol Obstét 81: 195-198, 1986.

144. Erny R, Sibomi C, Boubli L, Isnard S: Dépistage du cancer de l'endomètre, pp. 5-28. En: Mises à jour en gynécologie et obstétrique. Vigot, Paris, 1987.

145. Strecker JR, Lauritzen C: Definiciones, pp. 3. En Hormonoterapia en el climaterio. Barcelona, Ancora S.A. 1990.

146. González-Merlo J: Endocrinología de la menopausia, pp. 10-14. En: Fernández E, González F, González J, Mújica I, Palacios S, Zamarriego J, ed. Menopausia. Aspectos médicos y sociales. Barcelona, Edika-Med, S.A. 1989.

147. Wallace RB, Sherman BM, Bean JA, Treloar AE, Achlabough L: Probability of menopause with increasing duration of amenorrhea in middle-aged women. Am J Obstet Gynecol 135: 1021-1024, 1979.

148. Hutton JD, Jacobs HS, James VH, Murray MA, Rippon AE: Episodic secretion steroid hormones in postmenopausal women. J Endocrinol 73: 25P, 1977.

149. Speroff L, Glass R, Kase NG: El ovario desde la concepción a la senectud, pp. 99-140. En: Endocrinología ginecológica e infertilidad. 3ª ed. Barcelona, Ediciones Toray, S.A. 1986.

150. Judd HL, Shamonki IM, Frumar AM, Lagasse LD: Origin of serum estradiol in postmenopausal women. Obstet Gynecol 59: 680-686, 1982.

151. Vermeulen A: The hormonal activity of the postmenopausal ovary. *Clin Endocrinol Metab* 42: 247-253, 1976.
152. Hutton JD, Jacobs HS, Murray MA, James VH: Relation between plasma oestrone and oestradiol and climacteric symptoms. *Lancet* 1: 678:681, 1978.
153. Carlström K, Von Uexküll A-K, Einhorn N, Lunell FN, Sundelin P: Metabolism of estrone sulfate in human endometrium. *Acta Obstet Gynecol Scand* 62: 519-524, 1983.
154. Thijssen JH, Blankenstein MA: Endogenous oestrogens and androgens in normal and malignant endometrial and mammary tissues. *Eur J cancer Clin oncol* 25: 1953-1959, 1989.
155. Sitruk-Ware R: Perimenopausia y postmenopausia, pp. 400-417. En: Mauvais-Jarvis P, Sitruk-Ware R, Labrie F, ed. *Medicina de la reproducción. Ginecología endocrinológica*. 1ª ed. Barcelona, Ediciones Toray, S.A. 1985.
156. Vermeulen A, Deslypere JP, Schelfhout W, Verdonck L, Rubens R: Adrenocortical function in old age: response to acute adrenocorticotropin stimulation. *J Clin Endocrinol Metab* 54: 187-191, 1982.
157. Orentreich N, Brind JL, Rizer RL, Vogelmann JH: Age changes and sex differences in serum dehydroepiandrosterone sulfate concentrations throughout adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 59: 551- 555, 1984.
158. Gordon GB, Bush TL, Helzlsouer KJ, Miller SR, Comstock GW: Relationship of serum levels of dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate to the risk of developing postmenopausal breast cancer. *Cancer Res* 50: 3859-3862, 1990.
159. Vermeulen A: The hormonal activity of the postmenopausal ovary. *J Clin Endocrinol Metab* 42: 247-253, 1976.
160. Comunidad de Madrid, Consejería de Salud: Mapa sanitario, vol 2, pp. 116-165. Madrid, Neguri Editorial S.A. 1991.
161. Ortega FJ, Alvarez C, Pordomingo I, Lamata J, Caledron A: *Memorias Insalud-Madrid*, pp. 83. Madrid, Instituto Nacional de la Salud, 1991.
162. Kahn H: A major error in nomograms for estimating body mass

index. Am J Nutr 54: 435-437, 1991.

163. Thomas AE, McKay DA, Cutlip MB: A nomograph method for assessing body weight. AM J Clin Nutr 29: 302-304, 1976.

164. Speroff L, Glass RH, Kase NG: Obesidad, pp. 397-411. En: Encrinología ginecológica e infertilidad. 3ª ed. Barcelona, Ediciones Toray, S.A. 1986.

165. Hirsch J, Leibel RL: A Biological basis for human obesity. J Clin Endocrinol Metab 73: 1153-1157, 1991.

166. Hemmila I: Fluoroinmunoassays and immunofluorometric assays. Clin Chem 31: 359-370, 1985.

167. Hashida S, Nakagawa K, Ishikawa E, Ohtaki S: Basal level of human growth hormone (hGH) in normal serum Clin Chim Acta 151: 185-186, 1985.

168. Jones HW, Jones GS: Citología e histología cíclica del aparato genital, pp. 72-107. En: Tratado de ginecología de Novak. 10ª ed. México, Nueva Editorial Interamericana, 1984.

169. Moton R, Hebel JR: Medida de riesgo, pp. 33-35. En: Bioestadística y epidemiología. 1ª ed. México, Nueva Editorial Interamericana, 1985.

170. Rothman KJ: Multivariate analysis, pp. 285-310. En: Modern epidemiology. Boston, Brown and Company, 1986.

171. Nagamani M, Hannigan EV, Dillard EA, Dinh TV: Ovarian steroid secretion in postmenopausal women with and without endometrial cancer. J Clin Endocrinol Metab 62: 508-512, 1986.

172. Brody S, Carlström K, Von Uexküll A-K, Lagrelus A, Lunell N-O, Rosenborg L: Peripheral hormone levels and the endometrial condition in postmenopausal women. Acta Obstet Gynecol Scand 62: 525-529, 1983.

173. Deligdisch L, Holinka CF: Endometrial Carcinoma: Two disease?. Cancer Detect Prev 10: 237-246, 1987.

174. Deligdisch L, Cohen CJ: Histologic Correlates and virulence implications of endometrial carcinoma associated with adenomatous hyperplasia. Cancer 56: 1452-1455, 1985.

175. Bokhman JV: Two pathogenetic types of endometrial carcinoma.
Gynecol Oncol 15: 10-17, 1983.

176. Smith M, McCartney AJ: Occult, high-risk endometrial cancer.
Gynecol Oncol 22: 154-161, 1985.