

ARTICULO**Sangrado vaginal anormal, hábitos de vida y biopsia de endometrio**María Gamero de Ramos¹, Víctor Villasmil Araujo², Carlos Fonseca³, Robert Silva³

¹ Facultad de Ciencias de la Salud. Departamento de Patología. Escuela de Medicina (Sede Valencia) Universidad de Carabobo

² Facultad de Medicina. Escuela de Medicina. Departamento de Histología. Universidad del Zulia.

³ Servicio de Ginecología y Obstetricia Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera". Valencia. Venezuela.

Correspondencia: María Gamero de Ramos

E-mail: maria_gamero195@hotmail.com

Telf.: +58-416-6473007

Recibido: Mayo 2007 **Aprobado:** Octubre 2007

RESUMEN

El sangrado vaginal se considera anormal cuando es irregular o excesivo, al no comprenderse sus causas el tratamiento puede ser inadecuado. Este estudio descriptivo tiene como propósito correlacionar sangrado vaginal anormal, hábitos de vida y diagnóstico histopatológico de biopsia en endometrio; realizado en una muestra de 100 mujeres, aparentemente saludables, que acudieron por presentar esa sintomatología entre junio y diciembre 2005 a los servicios de Ginecología y Obstetricia de la Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera" (CHET) y del Hospital del Seguro Social "Dr. Ángel Larralde", donde se les realizó biopsia de endometrio o legrado uterino. La edad promedio fue $42,8 \pm 8,2$ años y los tipos más frecuente de sangrado vaginal fueron la metrorragia y la menometrorragia; 55% de las mujeres consumían anticonceptivos orales durante $3,4 \pm 2$ años en promedio; 17% portaban dispositivo intrauterino con promedio de $5,7 \pm 5,1$ años; 78% convivían con pareja sexual masculina. Los hallazgos de endometrio atrófico en 78% de las mujeres con 50 o más años de edad, son compatibles con los referidos por Portmam y col., quienes lo señalan como el hallazgo más común tras la menopausia. La metrorragia y la menometrorragia son los tipos de sangrado vaginal más comunes y el endometrio atrófico se observó significativamente en mujeres mayores de 40 años que no reciben terapia de reemplazo hormonal.

Palabras clave: Sangrado vaginal anormal, endometrio, hábitos de vida.

ABSTRACT**Abnormal uterine bleeding, life habits and endometrial biopsy**

Irregular or excessive uterine bleeding is referred to as abnormal uterine bleeding; and when its cause is not known, treatment may be inadequate. The purpose of this descriptive study was to establish the relationship between uterine bleeding, life habits and a histopathology study of endometrial biopsy and endometrial curettage. The sample consisted of 100 apparently healthy women attending a gynaecology clinic between June and December 2005 at "Dr. Enrique Tejera" and "Dr. Ángel Larralde" Hospitals in Valencia, Venezuela, presenting abnormal uterine bleeding, and with endometrial biopsy done. Average age was 42.8 ± 8.2 years; 17% had had intrauterine devices for an average of 5.7 ± 5.1 years; 78% lived with a male partner. The most frequent uterine bleedings were metrorrhagia and menometrorrhagia; 55% of women had been on oral contraceptives for an average of 3.4 ± 2 years. Endometrial atrophy observed in 78% of women over 50 was similar to that reported by Portman et al. Metrorrhagia and menometrorrhagia were the most common type of abnormal uterine bleeding, and endometrial atrophy was significantly present in women over 40 years of age with no hormone replacement therapy.

Key words: Abnormal bleeding, endometrium, life habits.

INTRODUCCIÓN

El sangrado vaginal es un proceso fisiológico normal en la edad reproductiva, conocida como menstruación, pero cuando se presenta irregular o excesivo, a cualquier edad, se considera anormal y despierta controversias porque muchas veces no se comprenden sus causas, por lo tanto su tratamiento puede resultar inadecuado y conducir a intervenciones quirúrgicas innecesarias. Por otra parte, los hábitos de vida en la mujer llevan a alteraciones que pueden expresarse en el endometrio, por ser éste sensible a inflamaciones relacionadas con infecciones, gestaciones, instrumentaciones e hiperplasias por producción o administración de estrógenos que influyen en el desarrollo de adenocarcinoma endometriode o el surgimiento de adenocarcinoma seroso en endometrios atróficos (1- 4).

El sangrado vaginal anormal se denomina oligomenorrea cuando se presenta en períodos mayores a 35 días, polimenorrea con períodos menores de 21 días, metrorragia con períodos irregulares en cantidades normales o excesivas y menometrorragia con períodos irregulares, sangrado excesivo, frecuente y prolongado. Dentro del tratamiento, se ha propuesto que la primera conducta a seguir en esta patología es tomar una muestra de tejido de la cavidad endometrial mediante una biopsia o legrado para un diagnóstico definitivo (1, 2, 5 - 8).

También se considera que la calidad de vida de la mujer después de haber alcanzado la menopausia va a depender de factores hereditarios, sociales y ambientales que cada mujer haya vivido hasta ese momento; no es lo mismo una mujer con una vida afectiva y familiar satisfactoria que otra con una conflictiva o expuesta a agentes exógenos y hábitos personales

dañinos. Los anticonceptivos orales, la terapia de reemplazo hormonal y el consumo de tabaco en mujeres en camino hacia la menopausia son capaces de inducir patologías que conllevan al mismo tiempo cambios en su comportamiento social (2, 5, 9 11).

Los efectos de los hábitos de vida en el endometrio, como anticonceptivos orales, dispositivos intrauterinos, terapias de reemplazo hormonal, tabaco, han sido ampliamente reseñados en la literatura internacional (1 -14,23 - 25) pero en nuestro país han sido poco estudiados ya que de la revisión bibliográfica, en los últimos 5 años, sólo se encontró el trabajo de Velásquez y Fernández (15) que refieren el incremento de cáncer de endometrio por uso indiscriminado de estrógenos. Por lo que el propósito del presente estudio es correlacionar sangrado vaginal anormal, hábitos de vida y diagnóstico histopatológico de biopsia en endometrio para una población específica de mujeres.

MATERIALES Y MÉTODOS

A los servicio de Ginecología y Obstetricia de la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera” (CHET) y del Hospital del Seguro Social “Dr. Ángel Larralde”, acudieron 283 mujeres en el período comprendido entre junio y diciembre del año 2005, a quienes se les realizó biopsia o legrado uterino. Para este estudio se seleccionaron 100 mujeres, con los siguientes criterios de inclusión: haber manifestado por escrito consentimiento para participar en el estudio, presentar sangrado vaginal anormal, estar aparentemente saludables, tener el resultado de una ecsonografía pélvica ginecológica con hallazgos de forma y dimensiones del útero dentro de límites normales y hallazgos del estudio histopatológicos de la biopsia; se excluyeron las mujeres que tenían diagnóstico de esterilidad primaria o retención de restos placentarios en puerperio inmediato.

Para la obtención de la información se utilizó la historia clínica de cada paciente y una planilla de información diseñada para el estudio.

Los hallazgos del estudio histopatológico de biopsia de endometrio se identificaron como:

1: Endometrio secretor, para muestras tomadas entre los días 15 y 28 del ciclo, de acuerdo al patrón menstrual y fecha de última menstruación, con glándulas endometriales secretoras o estroma de endometrio post-ovulación.

2: Endometrio proliferativo, para muestras tomadas durante los primeros 14 días del ciclo, de acuerdo al patrón menstrual y fecha de última menstruación, con glándulas tapizadas por epitelio cuboide no estratificado o pseudo-estratificado columnar, estroma celular, núcleos elongados y definidos con mitosis típicas y adecuada relación núcleo-citoplasma;

3: Endometrio atrófico, para endometrios con grosor disminuido y glándulas escasas, pequeñas o dilatadas, revestidas por un epitelio bajo,

situadas en un estroma denso, con pequeños vasos sanguíneos o bandas aisladas de glándulas endometriales; 4: Endometritis Inespecífica (aguda y crónica) donde se evidenciaba la presencia de glándulas y estroma con linfocitos, plasmocitos, leucocitos o endometrio cíclico alterado;

5: Hiperplasia simple o compleja sin atípicas, para los endometrios con aumento de volumen y cualitativamente diferentes de un endometrio cíclico normal, que presentan aglomeración de glándulas con marcada variación en su forma y escaso estroma entre ellas, evaginaciones saculares, las células que tapizan las glándulas carecen de atípia nuclear;

6: Hiperplasia simple o compleja con atípicas cuando era evidente la pérdida de la polaridad, núcleos grandes, redondos, vesiculosos, hiper cromáticos, con cromatina tosca, membrana nuclear gruesa, nucleolos prominentes, incremento de la relación núcleo-citoplasma, además el estroma es reactivo con mitosis atípicas y vasos sanguíneos pequeños (1,5,12,13).

Las biopsias de endometrio fueron tomadas con cureta de *Novak* o de *Sims*, por médicos ginecólogos, en consulta externa y ambiente hospitalario, las muestras fueron fijadas inmediatamente en formaldehído al 10% y procesadas en el laboratorio del Departamento de Patología de la Escuela de Medicina Valencia, de la Universidad de Carabobo, por métodos tradicionales de técnicas histológicas y coloreadas con hematoxilina y eosina. Para concluir con los hallazgos histopatológicos, los cortes histológicos fueron observados al microscopio de luz por dos observadores en dos oportunidades diferentes.

Los datos registrados fueron organizados para su interpretación en cuadros y gráficos con distribuciones de frecuencias conjuntas de los diagnósticos histopatológicos según la edad, consumo de anticonceptivos orales (ACO), uso de dispositivo intrauterino (DIU), terapia de reemplazo hormonal (TRH) en el último año, hábitos tabaquicos (durante el último año con consumo mínimo diario de 10 cigarrillos o consumo habitual de chimó) y convivencia actual con pareja sexual masculina. Los métodos estadísticos utilizados son indicadores de estadística descriptiva (medidas de tendencia central y dispersión), los resultados se expresan en promedio \pm desviación estándar; además se utilizan métodos de inferencia estadística (prueba de hipótesis para hacer comparaciones entre proporciones, con un nivel de significación determinado, $p > 0,10$ no existen diferencias significativas; $p < 0,05$ diferencias significativa y $p < 0,01$ diferencias altamente significativas.

RESULTADOS

Las 100 mujeres que participaron en este estudio, representan 35% del total; 82% procedían de la Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera" (CHET) y 18% del Hospital del Seguro Social "Dr. Ángel Larralde"; tenían edades comprendidas entre 30 y 71 años con una media de $42,8 \pm 8,2$. En relación a la ocupación 47% eran amas de casa, 33% empleadas y 20%

obreras; 75% habían tenido tres o más gestas a término. 37% tenían hábitos tabaquitos y 78% convivían con pareja sexual masculina. El tiempo de evolución del sangrado vaginal anormal varió entre 1 y 120 días, con promedio de $77,6 \pm 4,6$; la metrorragia fue referida por 51%, la menometrorragia por 37%, la oligomenorrea por 9% y la polimenorrea por 3%; 8% de las mujeres manifestaron ser posmenopáusicas con una edad promedio de menopausia de $47 \pm 5,7$ años, 87.5% de ellas con endometrio atrófico y 12.5% con hiperplasia simple o compleja con atípicas. Además 17% señalaron el porte de DIU, tipo T de cobre, durante un tiempo promedio de $5,7 \pm 5,1$ años; 55% uso de ACO, mayoritariamente de los tipos bifásicos durante $3,4 \pm 2$ años en promedio, y 10% recibían TRH del tipo de estrógeno con oposición durante $2,6 \pm 1,4$ años en promedio.

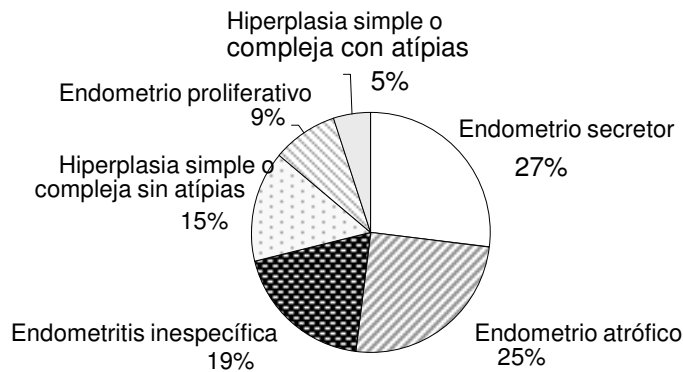


Fig. 1. Hallazgos histopatológicos

Tabla 1. Hallazgos histopatológicos según la edad

Diagnóstico histológico	Edad – años – (%)			Total
	30 a 39	40 a 49	50 o más	
Endometrio secretor	9 (27)	17 (33)	1 (7)	27
Endometrio proliferativo	2 (6)	6 (12)	1 (7)	9
Endometrio atrófico	4 (2)	10 (19)	11(79)	25
Endometritis inespecífica	13 (38)	6 (12)	0	19
Hiperplasia simple o compleja sin atípicas	6 (17)	8 (15)	1 (7)	15
Hiperplasia simple o compleja con atípicas	0 --	5 (9)	0	5
Total	34 (100)	52 (100)	14 (100)	100

38% de las mujeres con edad entre 30 y 39 años presentaron el hallazgo de endometritis inespecífica, mientras que 24% de las mujeres con edad entre 40 y 49 años presentaron el hallazgo de algún tipo de hiperplasia.

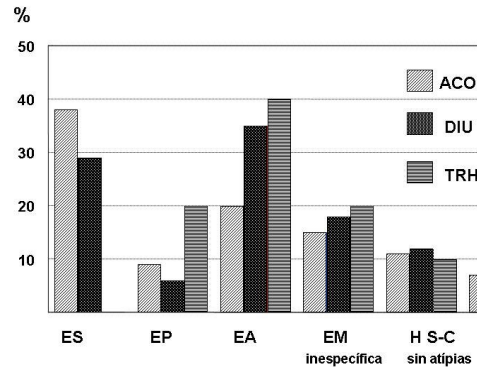


Fig. 2 Hallazgos histopatológicos y uso de ACO, DIU, TRH. ES: Endometrio secretor, EP: Endometrio proliferativo, EA: Endometrio atrófico, EM: Endometritis inespecífica, H S-C sin atípicas: Hiperplasia simple o compleja sin atípicas, H S-C con atípicas: Hiperplasia simple o compleja con atípicas,

En relación a los hábitos tabáquicos y la convivencia en pareja masculina, los resultados se pueden ver en la Tabla 2.

Tabla 2. Hallazgos histopatológicos, hábitos tabáquicos y convivencia en pareja

Diagnóstico Histopatológico	Hábitos Tabáquicos n (%)	Convivencia con pareja masculina n (%)
Endometrio secretor	7 (19)	24 (31)
Endometrio proliferativo	5 (14)	8 (11)
Endometrio atrófico	12 (33)	16 (20)
Endometritis inespecífica	6 (16)	16 (20)
Hiperplasia simple o compleja sin atípicas	5 (13)	11 (14)
Hiperplasia simple o compleja con atípicas	2 (5)	3 (4)
Total	37 (100)	78 (100)

Considerando los endometrio secretor y proliferativo como funcionales, observamos que en relación a los restantes, el porcentaje de estos últimos es significativamente mayor ($p < 0,01$) para las mujeres con hábitos tabáquicos.

DISCUSIÓN

El endometrio atrófico se observó en 78.7% de las mujeres de 50 o más años de edad, cifra compatible con lo referido por Portman y col., quienes señalaron endometrio atrófico como el hallazgo más común tras la menopausia y la causa más frecuente de sangrado vaginal anormal (13).

El consumo de ACO en este estudio, 55%, no difiere significativamente ($p > 0,10$) del reportado por The Writing Group for The PEPI Trial que obtuvo un 59% para una serie de 596 mujeres (16). Deligdisch señala que endometrio atrófico es un hallazgo frecuente en mujeres que consumen ACO (18), resultado que se corresponden con los del presente estudio donde 11 de 25 mujeres con endometrio atrófico, que representa el 44%, manifiestan su consumo. El posible efecto protector contra el cáncer de endometrio por alta paridad y uso de ACO, posiblemente debido a la supresión de producción de gonadotropinas hipofisarias, lo señalan tanto Rubin como Kane y Kumar (10,17), podrían explicar por qué en este estudio el hallazgo de carcinoma de endometrio fue negativo ya que fueron elevados la paridad (75%) y el consumo de ACO (55%); aunque Nunobiki y col., refieren que el adenocarcinoma de endometrio es el cáncer ginecológico más frecuente en Japón (19), y para Mitchard y Hirschowitz es el segundo más frecuente en Inglaterra (20).

Deras y González en 68 muestras de endometrio en mujeres entre 35 y 60 años de edad con sangrado vaginal anormal, observaron 22% con algún tipo de hiperplasia, 17% de ellas consumía ACO (21), cifras que no difieren significativamente ($p > 0,10$) a las de este estudio, donde el hallazgo de cualquier tipo de hiperplasia de endometrio se hizo a 20% de las mujeres, 18% de éstas consumía ACO.

Mazur y Kurman publicaron que la endometritis inespecífica es un trastorno de la edad reproductiva y representa hasta 8% de las biopsias realizadas por sangrado vaginal anormal (5), cifra significativamente inferior ($p < 0,01$) a la observada en el estudio donde 19% tenían endometritis inespecífica; de la misma manera Sherman y col., mencionan que entre 25% y 40% de las mujeres portadoras de DIU presentaron inflamación del endometrio, hallazgos que son significativamente superiores ($p < 0,05$) a los observados en este estudio donde 18% de las portadoras presentaban hallazgos de endometritis inespecífica (1).

Para Ronnett y Kurman hasta 15% de las mujeres posmenopáusicas con sangrado uterino anormal tienen algún tipo de hiperplasia (12), cantidad que no difiere significativamente ($p > 0,10$) de las observadas en el estudio donde 1 de 8 menopáusicas (13%) presentaba hiperplasia. Wildemeersch y col., refieren el uso de dispositivos intrauterinos con liberación de *Norgestrel* como tratamiento efectivo en las hiperplasias (22), que explicaría la baja frecuencia de este hallazgo en nuestras mujeres portadoras de DIU.

Dentro de los hallazgos referidos por Sherman y col., sobre mujeres que reciben TRH, se encuentran atrofia de endometrio y endometrio proliferativo (1), también observado en nuestro estudio en 40% y 20% respectivamente.

En mujeres fumadoras, Tanto Rubin como Windham y col., indican menopausia más temprana posiblemente debido al efecto del tabaco sobre el metabolismo de los estrógenos (17,23); además Byrjalsen y col., señalan endometrio atrófico en 50% de estas mujeres (24), significativamente superior ($p < 0,05$) a los resultados del estudio, donde 32.5% de las mujeres con hábitos tabáquicos tenían endometrio atrófico. Bjarnason y col., refieren que el sangrado vaginal anormal es más frecuente en fumadoras que en no fumadoras (25), lo cual explicaría en nuestro estudio la alta frecuencia de mujeres fumadoras.

La alta incidencia de hallazgos de endometrio secretor coincide con la mayoría de estudios previamente publicados (6, 21).

CONCLUSIONES

La metrorragia y la menometrorragia son los tipos de sangrado vaginal más comunes. El hallazgo de endometrio atrófico se hizo significativamente en mujeres mayores de 40 años que no reciben terapia de reemplazo hormonal; mientras que los de endometritis inespecífica son comunes entre las que convivían con pareja sexual masculina y no portaban DIU.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sherman ME, Mazur MT, Kurman R. Benign disease of endometrium. En Blaustein's pathology of female genital tract. 5th edition. New York: Springer-Verlag; 2002.p.421-466
2. Buccoliero AM, Castiglione F, Garbini F, y col. Ovary, testis and endometrium. Pathologica 2006;98:315.
3. Gilmore H, Fleischhacker D, Hecht J. Diagnosis of chronic endometritis in biopsies with stromal breakdown. Human Pathology 2007;38:581-581.
4. Mada Y, Kyo S, Forsyth NR, y col. Distinct telomere length regulation in premalignant cervical and endometrial lesions: implications for the role of telomeres in uterine carcinogenesis. J Pathol 2006;210:214-223.
5. Mazur MT, Kurman R. Diagnósticos de biopsias y legrados endometriales. Un enfoque práctico. Buenos Aires: Journal;2007.p.2-143.
6. Bafna UD, Shashikala P, Nagarathna DS. Correlation of endometrial ultrasonography and endometrial histopathology in patients with postmenopausal bleeding. J Indian Med Assoc 2006;104(11):627-629. En línea. Consultado el 10-01-07. Disponible en <http://lib.bioinfo.pl/pmid:1744062>
7. Silverberg SG. The endometrium, pathologic principles and pitfalls. Arch Pathol Lab Med 2007;131:372-382.
8. Leslie KO. Diagnostic problems in anatomic pathology. Arch Pathol Lab Med 2007;131:358-359.
9. Gómez G. Los trastornos psicossomáticos en el climaterio. (2001). Consultada el 20-01-06. Disponible en: <http://www.encolombia.com/medicina/menopausia/meno7201comite.htm>.

10. Kane AB, Kumar V. Enfermedades ambientales y nutricionales en Robbins Basic Pathology (Patología Humana) de Cotran R, Kumar V, Collins T. 7ma. Edición. Madrid: Elsevier; 2007.p.265-267.
11. Bianchi M, Arteaga E, Villaseca P. Baja incidencia de patología endometrial en mujeres postmenopausicas con sangrado anormal que reciben terapia de reemplazo hormonal. Rev chil obstet ginecol 2002;67(2):136-138.
12. Ronnett B, Kurman RJ. Precursor lesions of endometrial carcinoma. En Blaustein's pathology of female genital tract. 5th edition. New York: Springer-Verlag; 2002. p.467-500.
13. Portman D, Symons J, Wilborn W, Kempfert N. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study that assessed the endometrial effects of norethindrone acetate plus ethinyl estradiol versus ethinyl estradiol alone. Am J Obstet Gynecol 2003;188(2): 334-342
14. Enríquez B, Fuentes L, Jova M, Robaina F. Estudio clínico-epidemiológico del adenocarcinoma del endometrio y sus precursores. Rev Cubana Obstet Ginecol 2003; 29(3). En línea. Consultado el 20-11-06. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revista/gin/vol29_3_03/gin09303.htm.
15. Velásquez N, Fernández M. Efectos pocos publicados de los estrógenos. Rev Obstet Ginecol Venez. 2004;64(3). En línea. Disponible en: http://Scielo.org.ve/scielo.pht?script=sci_arttext&pid=s0048-77322004000300004&lng=es&nrm=iso&tlng=es
16. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. JAMA 1996;275(5):370-375.
17. Rubin E. Patología estructural. Fundamentos clinicopatológicos en medicina. Madrid: Mc Graw Hill Interamericana; 2006. p.291-298.
18. Deligdisch L. Hormonal pathology of the endometrium. Mod Pathol 2000;13(3): 285-294.
19. Nunobiki O, Taniguchi E, Ishii A, *et al*. Significance of hormone receptor status and tumor vessels in normal, hyperplastic and neoplastic endometrium. Pathology International 2003;53:846-852.
20. Mitchard J, Hirschowitz L. Concordance of FIGO grade of endometrial adenocarcinoma in biopsy and hysterectomy specimens. Histopathology 2003;42:372-378.
21. Deras H, González J. Hallazgos anatómo-patológicos en pacientes sometidas a legrado-biopsia con diagnóstico de sangrado uterino anormal. 2002. Consultada el 10-06-06. Disponible en: <http://www.biblioteca.unah.hondunet.net/fulltext/postgrado/legrado.pdf>.
22. Wildemeersch D, Dhont M Treatment of nonatypical and atypical endometrial hyperplasia with a levonorgestrel releasing intrauterine system. Am J Obstet Gynecol 2003;188:1297-1298.
23. Windham GC, Elkin EP, Swan SH *et al*. Cigarette smoking and effect on menstrual function. Obstet Gynecol 1999;93(1):59-65. En línea. Consultado el 20-11-06. Disponible en: <http://www.greenjournal.org/cgi/content/abstract/93/1/59>.
24. Byrjalsen I, Haarbo J, Christiansen C. Role of cigarette smoking on the postmenopausal endometrium during sequential estrogen and progestogen therapy. Obstet Gynecol 1993;81(6):1016-1021.
25. Bjarnason NH, Byrjalsen I, Jørgensen HL, Christiansen C. The influence of smoking and uterine bleeding during sequential oral hormone therapy. Climacteric 2007; 10(2):147-154. En línea. Consultado el 04-09-07. Disponible en: <http://lib.bioinfo.pl/pmid:17453863>.